

ماہ
غدد

پرہ اینترنی

دکتر امیر حسین صالحی (متخصص داخلی)

با همکاری: دکتر مجتبی موسوی

دستیاری ۹۸-۹۹

UPGRADE



بسم الله الرحمن الرحيم

آموزش مفهومی بیماری های غدد و متابولیسم پره اینترنتی-دستیاری

با توضیفات ویدیویی

غدد و متابولیسم ماهان

بر اساس هاریسون ۲۰۱۸ + سیسیل ۲۰۱۶ (رفرنس آزمونهاى سال ۹۸-۹۹)

تدریس : دکتر امیر حسین صالحی (متخصص داخلی)

با همکاری : دکتر سید مجتبی موسوی

عنوان و نام پدیدآورنده : آموزش مفهومی بیماری های غدد و متابولیسم پره اینترنتی-دستیاری با توضیحات ویدیویی/تالیف دکتر امیرحسین صالحی(موسسه پزشکی ماهان) با همکاری دکتر مجتبی موسوی

مشخصات نشر : اهواز ، انتشارات مهدوی ، ۹۱۶۷۳۲۱۹۴۱. شناسه افزوده : انتشارات مهدوی اهواز
مشخصات ظاهری : ۲۰۸ ص : مصور ، جدول ، نمودار رده بندی کنگره : ۱۳۹۸ ۸ س/۸۱۱ RC
شابک : ۹۸۶-۶۹۰-۹۱۱۹-۸۹-۸ رده بندی دیوی : ۸۰۱/۱۴
فهرست نویسی : فیپا شماره کتاب شناسی ملی : ۵۵۲۹۱۰
موضوع : غدد و متابولیسم ، بیماری ها ، آزمون ها حروف چینی و صفحه آرایی : مطهره قربانی
موضوع : Endocrinology - Disease - Questions : نوبت چاپ : اول - تابستان ۱۳۹۸
موضوع : پزشکی داخلی : تیراژ : ۵۰۰ جلد
موضوع : Internal Medicine :

تمام حقوق مادی و معنوی این اثر برای موسسه پزشکی ماهان و دکتر امیرحسین صالحی محفوظ است و هرگونه تکثیر، بازنویسی به هر نحو ممکن در هر گونه رسانه اعم از کتاب یا لوح فشرده یا فضای مجازی اینترنت بدون اجازه کتبی از دکتر امیرحسین صالحی و موسسه پزشکی ماهان با عدم رضایت شرعی و قانونی مولف و موسسه همراه است و قطعا مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت. تمام کسانی که علاقمند به دریافت محصولات ماهان هستند ولی مشکل مالی دارند می توانند با تماس با موسسه از تخفیف مناسب برخوردار شوند.

چهارمین
تیراژ

مقدمه و روش استفاده از کتاب (حتما بخوانید....)

پس از یاد خداوند متعال، موسسه آموزشی پزشکی ماهان برای اولین بار در ایران محصولات آموزشی با سبکی کاملاً جدید ارائه می دهد که کاملاً بر اساس متون کتاب های رفرنس اعلام شده از طرف سازمان سنجش آموزش پزشکی است و تمام جزییات با سبکی جدید در قالب کتاب و ویدیوهای آموزشی به علاقمندان پزشکی ارائه می گردد و قابل استفاده برای تمام رده های دانشجویی از فیزیوپات تا فلوشیپ و برای آمادگی آزمون های پره اینترنتی تا بورد مناسب است.

ما در مجموعه فیلم های درسنامه ماهان بطور کامل مطالب هاریسون و سیسیل را خط به خط توضیح می دهیم. کتابی که در دست دارید حاصل تلاش شبانه روزی اینجانب و همکارانم است که بر اساس جدیدترین روش های آموزشی و ترکیب مطالب کاملاً حفظی با سوالات مفهومی و اشکال و نمودارها و همچنین استفاده از مطالب کاملاً بالینی سعی کرده ایم به ساده ترین شکل ممکن مفاهیم دروس را برای دانشجویان مطرح نماییم. این روش در موسسه ماهان و برای اولین بار در آموزش پزشکی برای شما طراحی شده است. مطالب مهم و اخبار ما را از طریق فضای مجازی پیگیری نمایید.

امید است با گسترش این سبک آموزشی در کشور فضای امید و کوشش و مطالعه در بین دانشجویان عزیز پزشکی گسترش یابد و انتشار مجموعه های نامناسب که جز ضرر برای آموزش پزشکی کشور نداشته اند برای همیشه متوقف شود. از شما خواهش می کنیم با تهیه اصل کتاب و ویدیوهای ماهان و عدم تکثیر و انتشار بدون اجازه این محصولات ما را در ادامه این راه یاری نمایید.

دکتر امیرحسین صالحی - بهار ۹۸

فهرست مطالب

هیپونا لاموس و هیپوفیز ۶	کنسره‌های تیروئید ۷۳	استودیس تروفی ۱۴۴
تومورهای هیپوفیز ۶	برخورد با ندول تیروئید ۷۹	بیماری ژنتیکی استخوان ۱۴۴
اختلالات پرولاکتین ۸	دیابت ملیتوس ۸۱	اختلالات جنسی مردان ۱۴۶
اختلالات هورمون رشد ۱۱	طبقه بندی دیابت ۸۲	ناباروری مردان ۱۵۱
اختلالات هورمون TSH ۱۵	تشخیص دیابت ۸۳	ژنیکوماستی ۱۵۲
اختلالات هورمون ACTH ۱۷	غریالگری دیابت ۸۴	چاقی ۱۵۴
اختلالات گنادوتروپین ها ۱۹	پاتوفیزیولوژی دیابت ۸۵	تغذیه در بیماران بستری ۱۶۲
اختلالات نرو هیپوفیز ۲۰	پاتوفیزیولوژی دیابت ۸۹	بیماری های آدرنال ۱۶۸
بیماری های تیروئید ۲۲	پیشگیری دیابت ۸۹	نارسایی آدرنال ۱۷۰
آنانومی- فیزیولوژی تیروئید ۲۲	برخورد با بیمار دیابتی ۹۰	کوشینگ ۱۷۵
آزمایشات تیروئید ۳۱	درمانهای دیابت ۹۳	هیپرآلدوسترونیزم ۱۷۹
هیپوتیروئیدی ۳۴	کتواسیدوز دیابتی و HHS ۱۱۰	فتوگروموسیتوما ۱۸۱
نظواهرات بالینی و تشخیص ۳۸	ملاحظات در درمان دیابت ۱۱۹	توده اتفاقی آدرنال ۱۸۲
درمان هیپوتیروئیدی ۴۲	دیابت در سن بالا و بارداری ۱۲۰	کنسر آدرنال ۱۸۳
هیپوتیروئیدی سابکلینیکال ۴۳	عوارض دیابت ۱۲۱	سندرم متابولیک ۱۸۴
ملاحظات خاص در هیپوتیروئیدی ۴۴	هیپو گلیسمی ۱۳۴	اختلالات متابولیسم چربی ۱۹۲
کوما میگزدم ۴۵	بیماری متابولیک استخوان ۱۴۰	استئوپوروز ۲۰۲
هیپرتیروئیدی ۴۶	پاژه ۱۴۰	
تیروئیدیت ها ۶۰	هیپرایرتیروئیدی ۱۴۲	
بیماری های ندولار تیروئید ۶۷	ریگتیز و استئومالاسی ۱۴۳	

هیپوفیز و هیپوتالاموس

- ✓ غده هیپوفیز با وزن ۶۰۰ میلی گرم در ناحیه ی sella turcica قرار دارد. هیپوفیز و هیپوتالاموس در محل stalk به هم متصل می شوند.
- ✓ در اطراف هیپوفیز ساختارهای مهمی قرار دارند که اگر هیپوفیز بزرگ شود روی آنها فشار ایجاد می کند: کیاسمای بنیائی در بالای هیپوفیز است و سینوس کاورنوس در دو طرف آن قرار دارد که حاوی اعصاب کرانیال ۳ و ۴ و ۵ و ۶ است.
- ❖ فلج این اعصاب ممکن است علامت تهاجم تومور به سینوس کاورنوس و یا ایجاد لخته در این ناحیه باشد (سردرد + اختلالات حرکتی چشم) درحالیکه بای لترال همی آنوپسی مطرح کننده فشار به کیاسمای بنیائی است.
- هورمونهای قسمت قدامی هیپوفیز: TSH- GH- ACTH- LH- FSH و پرولاکتین.
- ✓ تنظیم تولید این هورمونها توسط هیپوتالاموس است که با تولید مواد محرک یا مهارى میزان تولید آنها را کنترل می کند.
- ✓ در قسمت خلفی هیپوفیز ۲ هورمون مهم ذخیره شده است: AVP و اکسی توسین. این هورمونها در هیپوتالاموس تولید می شوند.
- ✓ اندازه طبیعی هیپوفیز ۸-۱۰ میلی متر است و در MRI باکتراست enhancement پیدا می کند.
- ✓ قسمت خلفی هیپوفیز در نمای T₁ بصورت یک نقطه روشن (bright spot) دیده می شود که علامت تجمع AVP و فسفولیپید هاست (در نمای سائیتال بهتر دیده می شود).

تومورهای هیپوفیز

- ✓ ۱۰-۱۵٪ از تومورهای داخل جمجمه را تشکیل می دهند و شایعترین علت تومورهای ناحیه Sella هستند (بیش از ۹۰٪) و اغلب خوش خیم هستند.
- ✓ این تومورها اغلب بی علامت هستند و در ۲۰-۱۰٪ از تصویر برداری ها اتفاقی کشف می شوند.
- اغلب آن ها رشد آهسته دارند. کارسینوم هیپوفیز بسیار نادر است و بصورت متاستاز و درگیری مایع CSF خود را نشان می دهند.

تومورهای هیپوفیز براساس سایز و عملکرد طبقه بندی می شوند:

- ✓ موارد کمتر از ۱ سانتیمتر (میکروآدنوم) و ۱ سانتیمتر و بالاتر (ماکروآدنوم)
- ✓ مواردی که هورمون تولید کنند را secretory می گوئیم.
- ✓ شایع ترین نوع تومورهای هیپوفیز: تومور مترشحه پرولاکتین است.

✓ علائم تومورها بستگی به هورمونی که ترشح می کنند و اثر فشاری آنها روی قسمت های هیپوفیز دارد.

در اثر فشار تومور بر قسمت های سالم هیپوفیز باعث کاهش تولید هورمون ها و کم کاری می شود.

✓ ترتیب کاهش هورمون های هیپوفیز: GH-1 FSH و LH -2 TSH -3 و ACTH -4

TABLE 62-2 PREVALENCE OF PITUITARY TUMORS

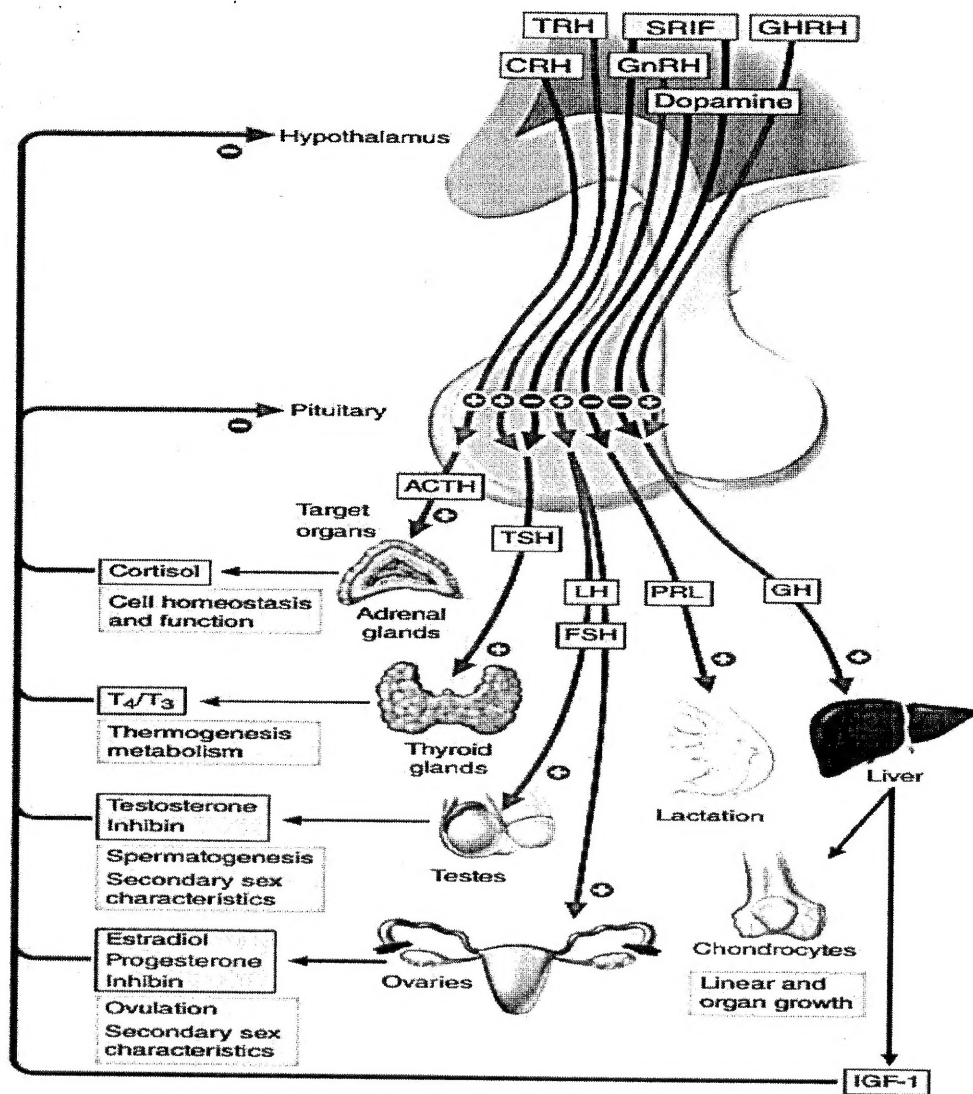
TUMOR	PREVALENCE (%)
Prolactinomas	40-45
Somatotroph adenomas	20
Corticotroph adenomas	10-12
Gonadotroph adenomas	15
Null cell adenomas	5-10
Thyrotroph adenomas	1-2

TABLE 62-3 SCREENING TESTS FOR PITUITARY DISORDERS

DISORDER	TESTS	DISORDER	TESTS
PITUITARY TUMOR		HYPOPITUITARISM	
Acromegaly	IGF-I OGTT: measure blood sugar and GH (0, 60, 120 min)	GH deficiency	IGF-I GH provocative test: ITT Arginine-GHRH Glucagon stimulation test
Prolactinoma	Basal serum prolactin	Gonadotropin deficiency	Women: basal estradiol, LH, FSH Men: 8 AM fasting testosterone (total; free), LH, FSH
ACTH-secreting tumor	24-hr urine-free cortisol and creatinine level 1-mg overnight dexamethasone suppression test 11 PM salivary cortisol Serum ACTH Dexamethasone-CRH test Bilateral inferior petrosal sinus sampling	TSH deficiency	Serum TSH, free T ₄
TSH-secreting tumor	Serum TSH, FT ₄ , FT ₃	ACTH deficiency	ACTH Provocative test: ITT Metyrapone test Cosyntropin-stimulation test (1 µg and 250 µg)
Gonadotropin-secreting tumor	FSH, LH, alpha subunit		

TABLE 62-1 PITUITARY-TARGET ORGAN HORMONE AXIS

HYPOTHALAMIC HORMONE	PITUITARY TARGET CELL	PITUITARY HORMONE AFFECTED	PERIPHERAL TARGET GLAND	PERIPHERAL HORMONE AFFECTED
STIMULATORY				
Anterior Lobe of Pituitary Gland				
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	Thyrotroph	Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Thyroid gland	Thyroxine (T ₄) Triiodothyronine (T ₃)
Growth hormone-releasing hormone (GHRH)	Somatotroph	Growth hormone (GH)	Liver	Insulin-like growth factor-I (IGF-I)
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Gonadotroph	Luteinizing hormone (LH)	Ovary	Progesterone
		Follicle-stimulating hormone (FSH)	Testis	Testosterone
Corticotropin-releasing hormone	Corticotroph	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	Ovary	Estradiol
			Testis	Inhibin
			Adrenal gland	Cortisol
Posterior Lobe of Pituitary Gland				
Vasopressin (AVP)			Kidney	
Oxytocin			Uterus	
			Breast	
INHIBITORY				
Somatostatin	Somatotroph	GH	Thyroid	
	Thyrotroph	TSH	Liver	
Dopamine	Lactotroph	Prolactin	Breast	



اختلالات پرولاکتین

- ✓ این هورمون در قدام هیپوفیز توسط سلول های Lactotroph ساخته می شود و توسط هیپوتالاموس تولید آن مهار می شود (در اثر دوپامین که هیپوتالاموس تولید میکند).
- ✓ در اثر موارد زیر تولید آن زیاد می شود (هیپرپرولاکتینمی):
 ۱. کاهش دوپامین (آسیب هیپوتالاموس در برخی بیماریهای نورولوژی)
 ۲. هورمون TRH (اختلالات تیرویدی)
 ۳. استروژن (مصرف داروهای استروژنی-بارداری...)
 ۴. هورمون VIP
 ۵. هورمون AVP (بیماری SIADH)
 ۶. هورمون اکسی توسین (شیردهی)
 ۷. Epidermal growth Factor

پرولاکتین در بارداری افزایش می یابد و در شیردهی نیز موثر است (سبب شروع ترشح شیر می شود) وقتی شیردهی شروع شد بتدریج سطح پرولاکتین کاهش می یابد و به سطح پایه برمی گردد و ادامه شیردهی با مکیدن نوزاد است.

✓ افزایش پرولاکتین به هر دلیلی رخ بدهد باعث هیپوگنادیسم می شود زیرا پرولاکتین باعث مهار آزادسازی گنادوتروپین ها + ناباروری + گالاکتوره + کاهش تراکم استخوان می شود.

پرولاکتینوما

- ✓ در زنان شایعتر است و سن متوسط آن ۲۵-۳۵ سال است .
- علائم پرولاکتینوما:
- ✓ در خانم جوان باعث نامنظم شدن قاعدگی + گالاکتوره + ناباروری می شود.
- ✓ در مردان اختلال نعوظ و کاهش لیبدو دیده می شود ولی بطور شایع بخاطر اثرات فشاری تومور علائم ایجاد می شود و تشخیص داده می شود. در مردان گالاکتوره و ژنیکوماستی نادر است.
- ✓ میکروآدنوم در زنان جوان شایع تر دیده می شود و ماکروآدنوم در مردان و زنان منوپوز.
- تشخیص:
- ✓ یک نوبت آزمایش سطح پرولاکتین برای تشخیص کافی است. نیاز به تکرار تست یا تست های مهاری و تحریکی ندارد.
- ✓ اگر پرولاکتینوما مطرح باشد سائز آن با سطح پرولاکتین ارتباط مستقیم دارد. سطح پرولاکتین بالاتر از 250ng/ml مطرح کننده پرولاکتینوما است.
- ماکروپرولاکتینمی:
- ✓ در حالت عادی بیش از ۸۵٪ از پرولاکتین سرم بصورت منومریک و فعال است و باقی مانده بصورت پلی مریک غیرفعال است که به آن ماکروپرولاکتین می گوئیم.
- ✓ آزمایشات معمولی بین این ها افتراق نمی دهند.
- ❖ وقتی یک بیمار mild hyper prolactinemia دارد ولی علائم ناشی از آن را ندارد (گالاکتوره- اختلال قاعدگی - ناباروری) باید شک کنیم این افزایش پرولاکتین ناشی از ماکروپرولاکتین است برای تشخیص از تست رسوب poly ethylene glycol استفاده می کنیم.
- اثر Hook effect:
- ✓ زمانی که در تصویربرداری یک توده بزرگ هیپوفیز دیده می شود ولی سطح پرولاکتین مختصری بالا رفته باشد به این حالت شک می کنیم.

- ✓ در واقع در این بیماران غلظت پرولاکتین خیلی بالا است و دستگاه اندازه گیری به اشتباه غلظت آن را پایین گزارش می کند در این مواقع باید تست پرولاکتین با غلظت ۱:۱۰۰ را درخواست کنیم.
- افزایش فیزیولوژیک پرولاکتین: بارداری، استرس، ورزش و تحریک دیواره قفسه سینه رخ میدهد
- برخی داروها نیز سطح پرولاکتین را بالا می برند مثل: متوکلوپرامید و رسیپریدون (که ممکن است سطح پرولاکتین به بالاتر از ۲۰۰ برسد).
- ❖ افزایش خفیف تا متوسط پرولاکتین (۲۵-۲۰۰). در حضور یک توده بزرگ هیپوفیز یعنی یک تومور غیر از پرولاکتینوما سبب فشار روی stalk شده است (اثر STALK) و انتقال دوپامین از هیپوتالاموس به هیپوفیز کاهش یافته در نتیجه تولید پرولاکتین بالا رفته است.
- ✓ علل دیگری که می تواند باعث افزایش پرولاکتین از ۲۰۰-۲۰ شود نظیر اختلالات هیپوتالاموس و علل نورولوژیک-ایدیوپاتیک

درمان:

- ✓ داروهای اگونسیت دوپامین مثل بروموکریپتین و کابرگولین سبب کاهش سطح پرولاکتین و سایز تومور و بهبود عملکرد گندها می شوند. این داروها حتی در ماکروآدنوم که علائم بینائی و نورولوژیک ایجاد کرده نیز خط اول درمان هستند زیرا سریع اثر می گذارند.
 - ✓ کابرگولین اثر بهتر و عوارض کمتری دارد و درسنین بالاتر انتخابی است.
 - ✓ در دوزهای بالا و زمان طولانی مصرف کابرگولین (مثلا در پارکینسون) خطر عوارض دریچه قلبی وجود دارد بنابراین در جوانان از بروموکریپتین استفاده کنیم و اگر تحمل نداشتند بریم سراغ کابرگولین.
 - عوارض شایع داروهای اگونسیت دوپامین: تهوع- استفراغ- احساس سبکی سر- dizziness و احتقان بینی.
 - اندیکاسیون جراحی: کسانی که نتوانند داروها را تحمل کنند یا به داروها پاسخ ندهند.
 - میکرو پرولاکتینوما بی علامت درمان نیاز ندارد.
- زمان مناسب برای کاهش و قطع تدریجی داروها:
- ✓ اگر حداقل ۲ سال سطح پرولاکتین نرمال باشد + در تصویر برداری تومور دیده نشود شروع می کنیم دوز دارو را کاهش بدهیم.
 - ✓ در حین کاهش دارو نیز بررسی می کنیم و نباید سطح پرولاکتین بالا برود یا تومور مجددا دیده شود (اگر اینطور شد مدت بیشتری درمان می کنیم یا جراحی)

✓ وقتی دارو کاملاً قطع شد هر ۳ ماه تا یک سال و سپس سالی یک بار پرولاکتین چک کنیم.

و MRI فقط زمانی انجام می دهیم که سطح پرولاکتین بالا برود (جهت بررسی سائز).

میزان عود بین ۶۹-۲۶٪ است و هر چقدر در ابتدای بیماری سائز تومور بزرگتر و عدد پرولاکتین بالاتر باشد خطر عود بیشتر است.

اختلالات هورمون رشد

- ✓ این هورمون توسط سلولهای somatotroph تولید می شود.
- ✓ هیپوتالاموس با تولید GHRH باعث افزایش آزادسازی GH می شود
- ✓ هیپوتالاموس با تولید سوماتوستاتین باعث مهار آزادسازی GH می شود.
- ✓ هورمون رشد باعث افزایش ترشح IGF-1 از کبد می شود. این IGF-1 در خون توسط حامل های پروتئینی حمل می شود که مهم ترین آنها IGFBP3 است.
- ✓ هورمون رشد و IGF-1 در افزایش رشد قدی و استحکام استخوانها نقش دارند و پس از بلوغ رشد قدی متوقف می شود و این هورمون ها فقط در حفظ استحکام و ساختار استخوان ها نقش دارند.
- ✓ سایر اثرات هورمون رشد شامل مهار اثر انسولین (هیپرگلیسمی می دهد)، لیپولیز و تولید اسید چرب آزاد را زیاد می کند و تولید پروتئین را در بدن افزایش می دهد.

کمبود هورمون رشد:

- ✓ اگر در کودکی رخ بدهد اغلب ایدیوپاتیک است ولی علل مادرزادی و ژنتیکی نیز موثر هستند.
- ✓ در بالغین شایع ترین علت کمبود GH، ماکروآدنوم هیپوفیز و درمانهای مربوطه است.
- ✓ کمبود هورمون رشد به تنهایی شایع نیست در ۳۰ تا ۶۰٪ موارد کمبود سایر هورمون ها وجود دارد.
- ✓ تا ۵۰٪ موارد پس از ۱۰ سال از رادیوتراپی هیپوفیز (بدنبال درمان سایر تومورها) کمبود GH رخ می دهد.

□ علائم بالینی:

- ✓ کودکان: قد کوتاه+ تاخیر رشد+ هیپوگلیسمی به دنبال Fasting
- ✓ بالغین: کاهش مینرالیزاسیون استخوان+ کاهش قدرت عضلانی و توانایی فعالیت+ کاهش حجم عضلات (وزن ایده آل بدن کم می شود)+ بجای عضلات، حجم چربی ها زیاد می شود و چاقی شکمی دارند+ مقاومت به انسولین و افزایش قند خون+ افزایش LDL و TG و کاهش HDL+ افسردگی.

❑ تشخیص:

- ✓ چون ترشح GH بصورت پالسی است اگر چک کنیم بی فایده است
- ✓ در بالغین بررسی سطح IGF-1 کفایت می کند و نیاز به تست تحریکی نیست

علل پایین بودن IGF-1 زیاد است:

- ۱- کمبود GH ۲- سوءتغذیه ۳- acute illness ۴- بیماری قلبی
- ۵- دیابت poorly control ۶- بیماری کبدی ۷- مصرف استروژن

❖ در اطفال جهت بررسی باید تست تحریکی انجام دهیم و چک IGF-1 به تنهایی کفایت نمی کند.

❖ **استاندارد طلایی تشخیص:** تست تحمل انسولین ITT است در این روش بیمار بستری می شود و با تجویز انسولین، هیپوگلیسمی ایجاد می کنیم. وقتی علائم ایجاد شد + قند بیمار > 45 شد هورمون رشد را چک می کنیم در اطفال باید $GH < 10 \text{ ng/ml}$ و در بالغین باید $GH < 5 \text{ ng/ml}$ باشد اگر کمتر باشد یعنی کمبود GH دارند.

تست های دیگری هم داریم:

- ۱- تجویز GHRH (که حساسیت و اختصاصیت آن شبیه ITT است).
- ۲- تجویز گلوکاگن (در حالت نرمال با تجویز گلوکاگن باید سطح $GH < 3 \text{ ng/ml}$ باشد اگر کمتر باشد یعنی کمبود هورمون رشد)
- ❑ در افرادی که سابقه تشنج دارند یا سابقه IHD دارند نباید ITT کنیم و باید از روش های دیگر مثل تجویز گلوکاگن استفاده کنیم.

درمان:

- ✓ در کودکان برای افزایش رشد قد از هورمون GH صنعتی استفاده می گردد
- ✓ اندیکاسیون آن ۱- قد کوتاهتر از $2/5 \text{ SD}$ پایین تر از رنج نرمال است ۲- سرعت رشد قدی کمتر از 25 persentile ۳- تاخیر سن استخوانی ۴- تخمین قد فرزند کوتاهتر از میانگین قد والدین باشد.

موارد کلی تجویز GH (اطفال):

- ۱- کمبود هورمون رشد ۲- کوتاهی قد ایدیوپاتیک ۳- سندرم Turner
- ۴- سندرم Prader willi ۵- CKD ۶- کاهش حجم عضلات در اثر HIV
- ۵- نقص ژن SHOX ۶- سندرم noonan ۷- وزن کم هنگام تولد

✓ در مواردیکه کمبود هورمون رشد ندارند ولی شرایط بالا را داشته باشند یا اینکه کمبود پارشیال (نسبی) GH دارند باید دوزهای بالاتری از GH بدهیم.

□ در بالغین: GH با دوز 0.1-0.3 زیر جلدی روزانه شروع و هر ۶ هفته براساس پاسخ بالینی و سطح IGF-1 و عوارض باید دوز آن تنظیم گردد (پس هر ۶ هفته این موارد بررسی گردد)

❖ **ممنوعیت مطلق** تجویز GH در بالغین:

۱- بدخیمی فعال ۲- افزایش ICP ۳- رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو

❖ **ممنوعیت نسبی** تجویز GH در بالغین:

۱- دیابت کنترل نشده ۲- بیماری تیروئیدی که درمان نشده باشد

✓ **عوارض جانبی GH** که اغلب گذرا هستند شامل: آرتراژی- ادم و تجمع مایع در بدن- سندرم تونل کارپال- افزایش قند خون

✓ عوارض جانبی که فقط در اطفال دیده می شود:

۱- هیدروسفالی

۲- Slipped capital femoral epiphysis

آکرومگالی و افزایش هورمون رشد

✓ به معنای رشد بیش از حد اسکلتی است که در بالغین به آن آکرومگالی گویند و در اطفال بدلیل

زیاد شدن رشد قدی به آن ژیگانتیسم گویند

✓ در تمام موارد علت آن تومور است.

✓ سن متوسط آکرومگالی ۴۰-۵۰ است.

✓ در ۳۰٪ موارد همزمان پرولاکتین هم زیاد تولید می شود.

✓ ژن های مختلفی دچار جهش می شوند که تومور ایجاد می شود برای مثال در بیماری

Mc- Cune Albright جهش در فعال کننده پروتئین G است. در بیماری MEN-1 (آدنوم

هیپوفیز + تومور پاراتیروئید + تومور پانکراس) و بیماری Carney- Complex (میگزوم دهلیزی

+ تومور هیپوفیز و بیضه و آدرنال) و جهش AIP هم تومور مترشحه GH دیده می شود.

□ تظاهرات بالینی:

✓ علائم آن از شروع تا زمان تشخیص ۸-۱۰ سال طول می کشد و در این مدت بعثت عوارض روی ارگان های مختلف و یا وجود تومور در جاهای دیگر بدن تحت درمان قرار می گیرند (قبل از اینکه تشخیص اصلی داده شود)

CLINICAL FEATURES OF ACROMEGALY	
CHANGE	MANIFESTATIONS
SOMATIC CHANGES	
Acral changes	Enlarged hands and feet
Musculoskeletal changes	Arthralgias
	Prognathism
	Malocclusion
	Carpal tunnel syndrome
	Proximal myopathy
Skin changes	Sweating
Colon changes	Polyps
	Carcinoma
Cardiovascular symptoms	Cardiomegaly
	Hypertension
Visceromegaly	Tongue
	Thyroid
	Liver
ENDOCRINE-METABOLIC CHANGES	
Reproduction	Menstrual abnormalities
	Galactorrhea
	Decreased libido
Carbohydrate metabolism	Impaired glucose tolerance
	Diabetes mellitus
Lipids	Hypertriglyceridemia

□ تشخیص:

✓ چک سطح IGF-1 در اغلب موارد تشخیصی است.
 ✓ روش دیگر چک GH پس از تجویز ۱۰۰ گرم گلوکز خوراکی است که در حالت نرمال انتظار داریم ۲ ساعت پس از مصرف قند میزان $GH > 1ng/ml$ باشد در غیر اینصورت آکرومگالی تأیید می شود.

❖ در ۷۰٪ موارد علت آن ماکروآدنوم هیپوفیز است ولی در قسمت های دیگر بدن ممکن است اکتوییک باشد (هیپوتالاموس + پانکراس + ریه (small cell) + کارسینوئید + آدرنال + برست)

□ درمان:

✓ در تمام موارد قدم اول جراحی تومور است.
 ✓ میزان موفقیت درمان با سایز تومور ارتباط دارد در ۶۰-۴۰٪ موارد جراحی به تنهایی کافی نیست و درمان هورمونی و رادیوتراپی هم لازم است.

✓ رادیوتراپی در بیش از ۶۰٪ موارد موثر است اما اثر آن با تاخیر ۱۵-۱۰ ساله است و از اثرات آن کم کاری هیپوفیز است.

□ **درمانهای دارویی** شامل آگونیست دوپامین (کابرگولین) + لیگاندهای رسپتور سوماتواستاتین مثل اکرثوتاید و Lanreotide + آنتاگونیست گیرنده هورمون رشد.

✓ داروهای گروه SLR مثل اکرثوتاید خط اول درمان دارویی در موارد زیر هستند:

- ۱- اگر احتمال بهبودی با جراحی کم باشد
- ۲- اگر به دنبال جراحی بهبودی ایجاد نشده باشد
- ۳- قبل از جراحی در کسانی که کوموریدیتی های شدید دارند جهت کاهش عوارض عمل
- ۴- در حین رادیوتراپی پس از عمل برای کاهش سطح GH و IGF-1 استفاده می شود تا زمانیکه رادیوتراپی اثر خود را ایجاد کند.

داروهای SLR باعث کاهش GH و IGF-1 تا حد نرمال ۶۵-۴۰٪ موارد می شود همچنین سایز تومور را ۵۰٪ بیماران کاهش می دهد.

عوارض اکرثوتاید: اسهال - کرامپ شکم - سنگ صفراوی

✓ داروی pegvisomant آنتاگونیست گیرنده هورمون رشد است و در مواردی استفاده می شود که به حداکثر دوز SLR ها جواب نداده باشد (یعنی عدم کاهش IGF-1) که اثر بخشی آن در کاهش سطح هورمون IGF-1 تا ۹۷٪ است.

عارضه ها: افزایش آنزیم کبدی (گذرا) در ۲۵٪ موارد و افزایش سایز تومور در ۲٪

□ کابرگولین موثرترین داروی گروه آگونیست دوپامین است ولی اثر بخشی آن کمتر از ۱۰٪ است.

اختلالات هورمون TSH

- ✓ این هورمون توسط سلولهای تیروتروپ تولید می شود
- ✓ توسط TRH تحریک و توسط سوماتواستاتین مهار می شود همچنین سطح بالای هورمون های تیروئید روی آن اثر مهاری دارد.

کمبود TSH: دلایل آن مشابه سایر کمبودهای هورمونهای هیپوفیزی است مثلاً رادیوتراپی همچنین در اغلب موارد بیش از یک هورمون کاهش می یابند.

علائم بالینی:

✓ هیپوتیروئیدی سنترال ایجاد می‌شود: چاقی + عدم تحمل سرما + یبوست از علائم اصلی هستند ممکن است اثرات فشاری تومور هم علائم ایجاد کند.

تشخیص:

✓ اگر TSH (نرمال / Low) یا حتی مختصری بالا باشد ولی FT₄ پایین باشد که euthyroid sick syndrome تشخیص افتراقی آن است (acute illness)

درمان: تجویز لووتیروکسین انجام می‌گیرد ولی برای پیگیری درمان سطح FT₄ چک می‌کنیم.

نکته حیاتی: همیشه قبل از درمان هیپوتیروئیدی سنترال باید محور آدرنال هم بررسی کنیم و اگر ساپرس باشد ابتدا آن را درمان کنیم.

تومور مترشح TSH

- ✓ در ابتدای دهه ۵۰ شایع تر است (زن = مرد)
- ✓ علائم آن شامل پرکاری تیروئید و اثر فشاری تومور است. گواتر منتشر در ۸۰٪ موارد دیده می‌شود.
- ✓ گاهی این TSH غیر فعال است و علائم پرکاری ایجاد نمی‌کند و تومور به طور اتفاقی در تصویربرداری پیدا می‌شود.

تشخیص:

- ✓ سطوح بالای TSH و T₃ و T₄.
- ✓ تشخیص افتراقی شامل مقاومت به هورمون تیروئیدی و یوتیروئید هیپرتیروکسینمی است (TSH نرمال - T₄ توتال بالا ولی FT₄ نرمال و TBG بالا).
- ✓ انجام MRI فقط زمانی مجاز است که از لحاظ آزمایشگاهی تأیید شده باشد چون آدنوم اتفاقی در خیلی افراد دیده می‌شود.
- ✓ **درمان:** جراحی خط اول است و اگر جراحی به تعویق می‌افتد یا ممنوع است باید رادیوتراپی شود. اگر پس از جراحی همچنان هیپرتیروئیدی داشته باشد باید اکتروئاید یا lantreotide بدهیم.

تومورهای آدنوکروموتروپیک

- ✓ هورمون ACTH توسط سلولهای کورتیکوتروپ تولید می‌شود، مولکول POMC پیش ساز آن است.
- ✓ تولید آن توسط CRH هیپوتالاموس تحریک می‌شود.
- ✓ ACTH باعث تحریک آزادسازی کورتیزول و آندروژن های کورتکس آدرنال می‌شود.

کمبود ACTH

- ✓ باعث ایجاد کم کاری ثانویه آدرنال می‌شود (کاهش کورتیزول و آندروژن ها)
- ✓ **علل** آن: ۱- تومورهای هیپوفیز ۲- مصرف کورتون ۳- رادیوتراپی

علائم:

- ✓ کم کاری اولیه و ثانویه آدرنال هر دو باعث کاهش وزن + خستگی + ضعف عضلانی + افت فشار خون ارتوستاتیک + تهوع + استفراغ + اسهال + درد شکم می‌شوند.
- ✓ در آزمایشات هیپوناترمی + ازوتمی + ائوزینوفیلی + آنمی دارند.
- ✓ پیگمانتاسیون پوست و هیپرکالمی فقط در نارسایی اولیه آدرنال داریم.

تشخیص:

- ✓ استاندارد طلایی تشخیص نارسایی ثانویه آدرنال ITT است (تست تحمل انسولین) که در افراد پیر + سابقه تشنج + سابقه بیماری قلبی - عروقی (سکته قلبی - مغزی) ممنوع است، با این تست هیپوگلیسمی ایجاد می‌کنیم و انتظار داریم سطح کورتیزول بالا برود.
- ✓ یک تست بهتر این است که ساعت ۸ صبح ابتدا سطح ACTH و Cortisol چک می‌شود سپس ACTH می‌زنیم (کوزینتروپین) و بعد کورتیزول را در 30 min و 60min بعد هم اندازه می‌گیریم.
- اگر کورتیزول اولیه $> 5 \text{ mg/dl}$ باشد مطرح کننده نارسایی آدرنال است و در ادامه به دنبال تزریق ACTH اگر سطح کورتیزول $< 18-20$ بیاید یعنی غده آدرنال نرمال است و مشکل از هیپوفیز است.

درمان:

- ✓ کورتون به صورت هیدروکورتیزون 10mg صبح و 5mg عصر یا پردنیزولون 5-7/5 mg روزانه
- ✓ در مواقع استرس باید دوز دارو را افزایش دهند.
- ✓ مینرالوکورتیکوئید (فلودروکورتیزون) فقط در نارسایی اولیه کاربرد دارد.

تومور ترشح کننده ACTH

- ✓ بیماری کوشینگ (تومور هیپوفیز مترشح کننده ACTH) علت 80 % موارد، سندروم کوشینگ است
- ✓ اغلب میکروآدنوم است و در زنان ۳ برابر مردان است.
- ✓ ACTH بالا باعث تغییرات هیپرپلازی دو طرفه آدرنال می شود.

علائم:

۱- چاقی مرکزی + هیرسوتیسم + پلتوره آ صورت + استریای بنفش رنگ + تجمع چربی در سوپرااسکپولار و پشت گردن + ضعف عضلانی + دیابت نوع ۲ + HTN + HLP + پوکی استخوان + هیپوگنادیسم

تشخیص:

- ✓ ابتدا تست های غربالگری لازم است:
- ۱- تست ادرار ۲۴ ساعته از نظر کورتیزول آزاد (البته در بیماران کلیوی قابل اعتماد نیست)
- ۲- تجویز 1mg دگزامتازون ساعت ۱۱ شب و فردا صبح ساعت ۸ کورتیزول را اندازه می گیریم که انتظار داریم سرکوب شده باشد $1/8\text{mg/dl} >$ و اگر بالاتر باشد مثبت است.
- ۳- بررسی سطح کورتیزول بزاق در ساعت ۱۱ شب است که لازم است ۲ شب متوالی انجام شود. لازم است سیکل خواب بیمار نرمال باشد و کورتون موضعی یا استنشاقی هم مصرف نکند (مثبت کاذب می شود).
- ❖ اگر فقط یکی از تست های بالا را یک نوبت چک کردیم و مثبت بود کافی نیست و لازم است تکرار شود و تست های دیگر نیز بررسی شوند تا تأیید شود.
- ❖ اگر در بیماری علائم کلینیکی قویا به نفع کوشینگ باشد ولی بررسی اولیه منفی باشد باید تست ها تکرار شوند.
- ❖ شرایط فیزیولوژیکی که می تواند سبب افزایش کورتیزول شوند: Critical illness - اختلالات خوردن - الکل - بارداری - بیماریهای روانپزشکی و نورولوژیک شدید - دیابت poorly controled

پس از تست های اولیه باید مشخص کنیم وابسته به ACTH است یا خیر؟

- ✓ اگر سطح ACTH بالا باشد (وابسته به ACTH) قدم بعدی MRI هیپوفیز است ولی 40 % موارد در MRI مشخص نمی شود و لازم است نمونه گیری از سینوس پتروزال تحتانی انجام گردد که می تواند بین تومور هیپوفیز و اکتوپیک تفاوت نشان دهد.

درمان ← جراحی + اگر شکست خورد قدم بعدی تکرار جراحی یا آدرنالکتومی دو طرفه یا رادیوتراپی یا دارو درمانی است.

- ✓ داروهایی مثل کتوکونازول - متی راپون - میتوتان - کابرگولین - Mifepristone - Pasireotide
- ✓ در موارد شدید برای بیهوشی جراحی بهتر است از داروی etomidate استفاده کنیم.
- ❖ پس از جراحی ۶۹-۹۸٪ موارد بهبودی حاصل می گردد و عود در ۳-۱۹٪ موارد رخ می دهد.

گنادوتروپین ها

- ✓ هورمون های LH و FSH با تاثیر روی بیضه و تخمدان عمل می کنند و ترشح آنها تحت تاثیر GnRH (هیپوتالاموس) و استروژن و تسترون است.

کمبود گنادوتروپین ها:

- ✓ هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم یعنی هیپوفیز این هورمون ها را تولید نکند.

علائم:

- ✓ بستگی به سن بیمار و شدت بیماری دارد در جنین باعث آمیگوس ژینتالیا می شود اگر قبل بلوغ رخ بدهد باعث تاخیر یا عدم رشد تناسلی می شود اگر بعد از بلوغ رخ بدهد ممکن است تا سالها شناخته نشود و علامت آن کاهش میل جنسی و ناباروری است.

تشخیص:

- ✓ اگر سطح استروژن و تسترون پایین باشد انتظار داریم سطح LH و FSH بالا برود، اگر سطح LH و FSH نرمال یا پایین باشد هیپوگنادیسم مرکزی (ثانویه) مطرح است.

علل هیپوگنادیسم ثانویه: علل ارثی (سندرم کالمن - سندرم پرادرولی - دیس پلازی Septo optic)، علل اکتسابی (هموکروماتوز - هیپرپرولاکتینمی - تومورها - رادیوتراپی - بیماری های التهابی و انفیلتراتیو)

درمان:

- ✓ در خانم ها تجویز خوراکی یا تزریقی استروژن باید تا سن منوپوز طبیعی ادامه یابد
- ✓ همزمان با استروژن باید پروژسترون هم بدهیم (کاهش خونریزی - هیپرپلازی اندومتر)
- ✓ در آقایان تجویز تستوسترون در فرم های مختلف دارویی قابل انجام است.
- ✓ درمان ناباروری در خانم ها: علاوه بر موارد فوق باید LH و FSH بدهیم.
- ✓ درمان ناباروری آقایان: علاوه بر موارد فوق باید FSH و hCG بدهیم .

تومورهای مترشح گنادوتروپین

✓ این تومور اغلب بزرگ هستند (ماکروآدنوم) و علائم ناشی از اثر فشاری تومور دیده می‌شود.

✓ ممکن است علائم هیپوگنادیسم یا کمبود سایر هورمون‌ها هم دیده شود!

تشخیص:

✓ سطح بالای LH /FSH یا subunit alpha از این هورمون‌ها + سطوح بالای استروژن / تستوسترون

□ رنگ آمیزی تومور با ایمنو پراکسید از جهت تأیید تشخیص نیاز است مخصوصاً در خانم‌های منوپوز.

درمان: جراحی (درمان اولیه) + رادیوتراپی تکمیلی

بیماری‌های قسمت خلفی هیپوفیز

✓ در قسمت خلفی هیپوفیز هورمون AVP و اکسی توسین ذخیره می‌شود.

دیابت بی مزه سنترال:

✓ کاهش تولید و آزادسازی AVP و ادرار زیاد و رقیق.

علل فامیلیال (جهش اتوزوم غالب در ژن AVP) و اکتسابی (تومورهای ناحیه سلاو هیپوتالاموس - عفونت -

تروما - جراحی - رادیوتراپی - علل اتو ایمنیون)

TABLE 62-5 CAUSES OF DIABETES INSIPIDUS

CENTRAL DIABETES INSIPIDUS

Idiopathic
Familial
Hypophysectomy
Infiltration of hypothalamus and posterior pituitary
Langerhans cell histiocytosis
Granulomas
Infection
Tumors (intrasellar and suprasellar)
Autoimmune

NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS

Idiopathic
Familial
V₂ receptor gene mutation
Aquaporin-2 gene mutation
Chronic renal disease (e.g., chronic pyelonephritis, polycystic kidney disease, or medullary cystic disease)
Hypokalemia
Hypercalcemia
Sickle cell anemia
Drugs
Lithium
Fluoride
Demeclocycline
Colchicine

علائم ← پلی اوری + پلی دیپسی + ادرار رقیق

تشخیص:

✓ تا زمانی که رفلکس تشنگی سالم باشد و آب در اختیار بیمار باشد بیمار می تواند سطح سدیم سرم و اسمولالیتیه را نرمال نگه دارد

✓ در این زمان که سدیم نرمال است (قدم اول) برای تشخیص از تست محرومیت از آب استفاده می کنیم که اگر DI باشد باعث می شود هیپوناترمی و افزایش اسمولالیتیه سرم رخ بدهد ولی حجم ادرار و اسمولالیتیه آن تغییر نمی کند و اگر پلی دیپسی اولیه باشد حجم ادرار کم می شود و اسمولالیتیه ادرار زیاد می شود.

✓ قدم بعدی باید AVP بدهیم و ببینیم آیا حجم ادرار کاهش می یابد و اسمولالیتیه ادرار افزایش می یابد یا خیر؟ اگر سنترال DI باشد با تجویز AVP حجم ادرار کم می شود و اسمولالیتیه ادرار بالا می رود ولی در DI نفروژنیک پاسخ نمی دهند.

درمان DI: دسموپرسین (DDAVP) در فرم های مختلف وجود دارد.

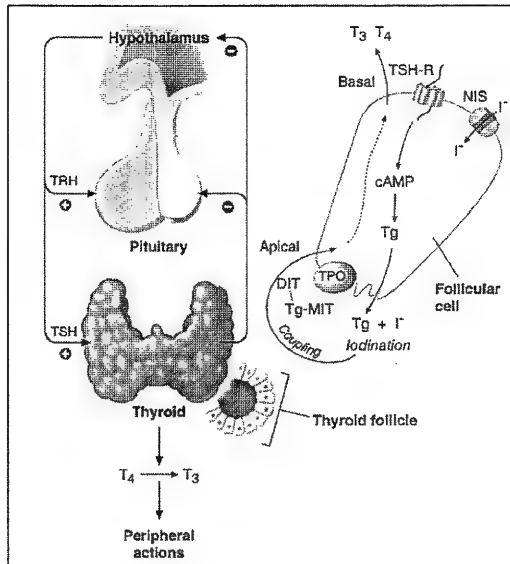
Aqueous دسموپرسین فرم تزریقی زیر جلدی است که در مواردی که نیاز به اثر فوری باشد مثلاً بعد عمل جراحی استفاده می شود. اگر بیش از حد استفاده کنیم باعث هیپوناترمی (SIADH) می شود.

بیماری های تیروئید

آناتومی و تکامل :

- ✓ دو لوب که توسط ناحیه ایسموس بهم متصل شده اند
 - ✓ در قدام تراشه، بین غضروف کریکوئید و سوپراسترنال ناچ
 - ✓ وزن آن ۱۲-۲۰ گرم است و غنی از عروق بوده و قوام نرم دارد.
 - ✓ چهار غده پاراتیروئید در خلف هر قطب قرار گرفته اند.
 - ✓ عصب ریکارنت لارنجیال از عرض حاشیه جانبی تیروئید میگذرد
 - ✓ غده تیروئید از شکاف حلقی اولیه در طی هفته سوم جنینی منشا میگیرد.
 - ✓ بندرت ممکن است تیروئید بصورت اکتوپیک در قاعده زبان (تیروئید لینگوال) قرار گیرد یا در طی تکامل، کیست مجرای تیروگلووس ایجاد شود.
 - ✓ ستر هورمون تیروئید در هفته یازده جنینی شروع میشود.
 - ✓ C cell های مدولاری تیروئید از نورال کرسٹ منشا میگیرند و کلسی تونین تولید میکنند و بیشترین تجمع آنها در حد فاصل یک سوم فوقانی و دو سوم تحتانی تیروئید است.
 - ✓ کلسی تونین نقش اندکی در هموستاز کلسیم دارد اما C cell ها از نظر اینکه میتوانند کنسر مدولاری تیروئید ایجاد کنند، حائز اهمیت هستند.
- فاکتورهای تکاملی TTF-1، TTF-2، NKX2-1، PAX-8 در تکامل و و القای ژنهای اختصاصی تیروئید نقش دارند و جهش در این فاکتورها علت نادری برای آژنزی تیروئید یا اختلال تولید هورمون است اگرچه علت اغلب هایپوتیروئیدی های مادرزادی ناشناخته است.
- ✓ انتقال هورمونهای تیروئیدی مادری از طریق جفت قبل از اینکه غده تیروئید جنین شروع به تولید هورمون کند، نیازهای جنینی را برآورده میکند. جایگزینی زودهنگام هورمون تیروئید در نوزادان با هایپوتیروئیدی مادرزادی از اختلالات شدید تکاملی جلوگیری میکند.
- غده تیروئید از تعداد زیادی فولیکول های کروی تشکیل شده که شامل سلول های فولیکولار تیروئید هستند و کلونید ترشح شده را احاطه میکنند. کلونید یکه ماده پروتئینی است که حاوی مقادیر زیادی تیروگلوبولین که پیش ساز ستر هورمون تیروئیدی است، میباشد.
- ✓ سلول های فولیکولار پولاریزه هستند، سطح قاعده ای جانبی مقابل جریان خون و سطح راسی در تماس با لومن فولیکول است.

✓ افزایش نیاز به هورمون تیروئیدی توسط TSH تنظیم میشود، به گیرنده خود در سطح قاعده ای جانبی متصل شده و سبب بازجذب Tg از لومن فولیکول گشته و در سیتوپلاسم سلول فولیکولار، پروتئولیز رخ میدهد و هورمون تیروئیدی آماده ترشح در جریان خون میشود.



تنظيم محور تيروئيد :

✓ TSH از سلول های تیروتروپ هیپوفیز قدامی ترشح

شده و نقش اساسی در کنترل محور تیروئید دارد

✓ مهمترین مارکر فیزیولوژیک نشاندهنده عملکرد تیروئید است.

✓ دو زیر واحد α و β دارد.

✓ زیر واحد α با سایر هورمون های هیوفیزی مشترک

است. (مثل LH- FSH- hCG) ولی زیرواحد β برای TSH اختصاصی است.

✓ TRH که از هیپوتالاموس ترشح میشود، سبب تولید TSH توسط هیپوفیز میشه

✓ هورمون های تیروئیدی از طریق فیدبک منفی و بیشتر از طریق گیرنده $TR\beta 2$ تولید TSH و TRH را مهار میکنند.

❑ دوپامین (و داروهای آگونیست دوپامین) + گلوکوکورتیکوئیدها + سوماتواستاتین سبب مهار TSH می شوند اما اثر فیزیولوژیک مهمی ندارند مگر اینکه که با دوز فارماکولوژیک تجویز شوند.

❖ کاهش سطح هورمونهای تیروئیدی سطح TSH پایه را افزایش میدهد و تحریک TSH به واسطه TRH را بیشتر میکنند.

❖ سطح بالای هومورن های تیروئیدی بصورت مستقیم و سریع بیان ژن TSH را مهار کرده و تحریک TSH توسط TRH را سرکوب میکنند .

که نشانگر این است که هورمون های تیروئیدی تنظیم کننده اصلی تولید TSH هستند.

✓ TSH نیز با الگوی ضربانی ترشح میشود و ریتم شبانه روزی دارد و بیشترین سطح آن در شب است.

✓ نوسانات TSH در مقایسه با سایر هورمون های تیروئیدی کمتر است زیرا نیمه عمر TSH طولانی است (۵۰ دقیقه). در نتیجه اندازه گیری TSH یک مرتبه برای بررسی سطح TSH در گردش کافی است.

✓ TSH به روش ایمونورادیومتریک اندازه گیری میشود و بسیار حساس و اختصاصی است. این روش میتواند به راحتی TSH نرمال را از حالت سرکوب شده افتراق دهد بنابراین میتواند برای تشخیص هایپو یا هایپر تیروئیدسم اولیه استفاده شود.

سنتز هورمون تیروئید :

- ✓ هورمونهای تیروئیدی از Tg که یک گلیکوپروتئین بزرگ ید دار است، منشا میگیرند.
- ✓ بعد از ترشح به داخل فولیکول، Tg روی بقایای تیروزین، ید دار میشود.
- ✓ جذب ید اولین مرحله حساس در سنتز هورمون تیروئیدی است.
- ✓ ید غذا به پروتئین های سرم بخصوص آلبومین متصل میشود ید آزاد به داخل ادرار ترشح میشود.
- ✓ برداشت ید بواسطه NIS انجام میشود که در سطح قاعده ای جانبی سلول های فولیکولر قرار دارد.
- NIS شدیداً در غده تیروئید بیان میشود اما به میزان کمتری در غدد بزاقی، پستان ها در زمان شیردهی و جفت وجود دارد. و همین امکان انجام اسکن ایزوتوپ، درمان هایپر تیروئیدسم و از بین بردن سرطان تیروئید توسط رادیوایزوتوپ های ید را فراهم میکند بدون آنکه بر سایر ارگانها اثر قابل توجهی بگذارد.
- ✓ سطوح پایین ید سبب افزایش تعداد NIS شده و برداشت ید را تحریک میکند درحالی که سطوح بالای ید سبب کاهش بیان NIS و کاهش جذب میشود.
- ✓ جهش در ژن NIS یکی از علل نادر هایپو تیروئیدی مادرزادی است.
- انتقال دهنده دیگر ید به نام (پندرین) در سطح اپیکال سلول های تیروئیدی قرار دارد و سبب ورود ید به داخل لومن فولیکول میشود.
- ✓ جهش در ژن پندرین سبب (سندرم پندرد) میشود که با نقص در ارگانفیکیشن ید، گواتر و کری حسی عصبی مشخص میشود.
- ✓ در مناطقی از دنیا که کمبود نسبی ید وجود دارد، گواتر شایع است و وقتی کمبود شدید باشد هایپو تیروئیدی و کرتینیسم رخ میدهد.
- ✓ کمبود همزمان سلنیوم هم ممکن است سبب بروز علائم نورولوژیک کرتینیسم بشود.
- ✓ کمبود خفیف ید میتواند سبب کاهش IQ شود.
- ✓ مصرف بیش از حد ید از طریق غذاهای غنی از ید (مثل صدف و جلبک) با افزایش بروز بیماری های اتوایمیون تیروئید همراهی دارد.
- دوز توصیه شده برای زنان باردار ۲۲۰ میکروگرم در روز و ۲۹۰ میکروگرم در زنان شیرده است.
- در زنانی که دریافت ید کمتر از ۵۰ میکروگرم در روز است، از همه بیشتر در معرض خطر بروز گواتر در طی بارداری و یا تولد نوزاد مبتلا به گواتر و هایپو تیروئیدی قرار دارند.

- ❑ همه زنان باردار و شیرده باید مولتی ویتامین پره ناتال حاوی ۱۵۰ میکروگرم ید در روز مصرف کنند.
- ❑ دفع ادراری ید در جمعیت هایی که ید کافی دریافت میکنند بیش از ۱۰ میکروگرم در دسی لیتر است.

ارگانیفیکیشن، جفت شدن، ذخیره سازی و آزادسازی :

- ✓ بعد از آنکه ید وارد تیروئید شد، در واکنش ارگانیفیکیشن که توسط TPO و هیدروژن پراکسید انجام میشود، اکسید میگردد و به Tg متصل میشود (حالا بش میگن یدوتیروزین).
- ✓ یدوتیروزین ها توسط TPO بهم متصل می شوند و نهایتا تبدیل به T₄ و T₃ می شوند.
- ✓ اختلالات سنتز هورمون تیروئید علت نادر برای هایپوتیروئیدیسم مادرزادی هستند.
- ✓ اغلب این اختلالات بعلت جهش هایی در TPO یا Tg رخ میدهد اما نقص در TSH-R، پندرین، هیدروژن پراکسید و دهالورناز نیز میتواند رخ بدهد.

عملکرد TSH:

- ✓ TSH از طریق TSH-R عملکرد تیروئید را تنظیم میکند.
- ✓ جهش های اتوزوم مغلوب غیرفعال کننده گیرنده TSH هستند و سبب هایپوپلازی تیروئید و هایپوتیروئیدی مادرزادی میشوند.
- ✓ جهش های اتوزوم غالب افزایش دهنده عملکرد گیرنده TSH هستند و سبب بروز هایپرتیروئیدی فامیلیال یا اسپورادیک میشود که با گواتر، هیپرپلازی سلول تیروئیدی، ندول تیروئید و عملکرد خودمختار تیروئید تظاهر میابد.

سایر عوامل موثر بر سنتز و آزاد سازی هورمون های تیروئید :

- ✓ TSH تنظیم کننده هورمونی اصلی رشد و عملکرد غده تیروئید است، ولی تعداد زیادی از سایر فاکتورهای رشد که اغلب بصورت موضعی در غده تیروئید تولید میشوند، میتواند سنتز هورمون های تیروئیدی را تحت تاثیر قرار دهند از جمله IGF-I، فاکتور رشد اپیدرمال، TGF- β ، اندوتلین و تعداد زیادی از سایتوکین ها.
- ✓ در آکرومگالی افزایش IGF-I با گواتر و استعداد ابتلا به گواتر مولتی ندولار همراهی دارد.
- ✓ سایتوکین های خاص و اینترلوکین ها با بیماری های اتوایمیون تیروئید ارتباط دارند
- ✓ کمبود ید سبب افزایش جریان خون تیروئید شده و NIS را افزایش میدهد و جذب بیشتر ید را تحریک میکند.

- اگر سطح ید بیش از حد بالا باشد بصورت موقت ارگانیفیکیشن ید را مهار میکند که به آن اثر ولف چایکوف گفته میشود.
- در افرادی که تیروئید نرمال دارند، غده از این اثر مهاری فرار میکند و ارگانیفیکیشن ید را از سر میگیرد و اما در بیماران با بیماری های اتوایمیون تیروئید ممکن است اثر ساپرس کننده ید با دوز بالا باقی بماند و هیپوتیروئید شوند.

عملکرد تیروئید در بارداری :

پنج عامل عملکرد تیروئید را در بارداری تحت تاثیر قرار میدهند :

- ۱- افزایش hCG در سه ماهه اول که بطور خفیف TSH-R را تحریک میکند باعث میشه بدن احساس کند سطح tsh بالا رفته و بنابراین تولید آن را کم می کند (tsh پایین میاد)
- ۲- افزایش TBG در اثر استروژن در کل دوره بارداری باقی میماند (توتال هورمون های تیروئید بالاست)
- ۳- نوسانات سیستم ایمنی سبب بروز، تشدید یا تخفیف بیماری اتوایمیون تیروئید زمینه ای میشود.
- ۴- افزایش متابولیسم هورمون تیروئیدی توسط جفت
- ۵- افزایش دفع ادراری ید که سبب اختلال در تولید هورمون تیروئیدی در مناطق با کمبود ید میشود.

- hCG سبب القای تغییرات در عملکرد هورمون تیروئید میشود و سبب هایپر تیروئیدی گذرای بارداری میشود که ممکن است سبب تهوع استفراغ بارداری شود که با تهوع شدید و استفراغ ظاهر شده و بیمار را در معرض کاهش حجم قرار میدهد.
- اگرچه هایپر تیروئیدی غیر معمول نیست، داروی ضد تیروئیدی اندیکاسیون ندارد مگر آنکه همزمان به وجود گریوز مشکوک باشیم. تا زمان رفع این شرایط، جایگزینی مایعات وریدی معمولاً کفایت میکند.

- ✓ TSH در طی تریمستر اول حاملگی کاهش می یابد و با پیشرفت حاملگی افزایش می یابد در سه ماهه اول (0.1-2.5) سه ماهه دوم (0.2-3) و سه ماهه سوم (0.3-3)
- ✓ T₄ و T₃ توتال حدوداً ۱/۵ برابر در طی حاملگی افزایش می یابد (بخاطر TBG)
- ✓ T₄ آزاد بصورت پیش رونده کاهش می یابد بنابراین در تریمستر سوم در یک حاملگی نرمال اغلب کمتر از مقادیر افراد غیر حامله است.
- ✓ در طی حاملگی، هایپوتیروئیدیسم ساب کلینیکال در ۲٪ از بیماران رخ میدهد اما هایپوتیروئیدی بارز تنها در یک مورد از هر ۵۰۰ بارداری رخ میدهد.

□ تست TSH برای هایپوتیروئیدی در همه زنانی که تصمیم به بارداری دارند :

- ۱- سابقه خانوادگی قوی از بیماری اتوایمیون تیروئید دارند
 - ۲- سابقه سایر بیماری های اتوایمیون (مثل دیابت نوع یک)
 - ۳- سابقه نازایی
 - ۴- سابقه زایمان پره ترم قبلی یا سقط مکرر
 - ۵- علائم و نشانه های بیماری تیروئیدی داشته باشد
 - ۶- سن بالای ۳۰ سال داشته باشند
- ❖ در طی حاملگی نیاز به هورمون تیروئیدی در زنانی که تحت درمان هایپوتیروئیدی با لووتیروکسین هستند، ۴۵٪ افزایش می یابد.

انتقال و متابولیسم هورمون تیروئیدی :

- ✓ T₄ بیست برابر بیشتر از T₃ ترشح میشود .
- ✓ هردو به پروتئین های پلاسما شامل TBG، ترنس تیرتین و آلبومین متصل میشوند.
- ✓ غلظت TBG نسبتاً پایین است اما بعلت تمایل بالای آن برای هورمون های تیروئیدی (T₄ بیشتر از T₃)، حدود ۸۰٪ از هورمون های تیروئید را حمل میکند.
- ✓ آلبومین نسبتاً تمایل پائینی برای هورمون تیروئیدی دارد اما غلظت پلاسمایی آن بالا است و حدود ۱۰٪ از T₄ و ۳۰٪ از T₃ به آن متصل میشوند.
- ✓ ترنس تیرتین (TTR) حدود ۱۰٪ از T₄ و میزان اندکی از T₃ را حمل میکند.
- ✓ نیمه عمر T₄ حدود ۷ روز و T₃ حدود ۳ روز است.
- ✓ در مجموع حدود ۹۹.۹۸٪ از T₄ و ۹۹.۷٪ از T₃ به پروتئین ها متصل است ، درصد T₃ آزاد بیشتر از T₄ آزاد است. اما در مجموع میزان T₃ آزاد کمتری در گردش خون وجود دارد چون به میزان کمتری تولید میشود و سریعتر از T₄ از سرم پاک میشود.
- ✓ هورمون آزاد از نظر بیولوژیکی در بافت ها فعال است بنابراین مکانیسم تنظیم کننده محور هیپوفیز در جهت نگهداری غلظت نرمال هورمون های آزاد تیروئید است.

اختلالات پروتئین های متصل شونده به هورمون تیروئیدی :

- کمبود وابسته به X در TBG با سطح بسیار پایین T₃ و T₄ نرمال تظاهر می یابد. چون میزان هورمون آزاد نرمال است، بیماران یوتیروئید باقی می مانند و سطح TSH نرمال است.
- ✓ تشخیص این بیماری مهم است زیرا باید از تلاش برای نرمال کردن توتال T₄ پرهیز کنیم چون منجر به تیروتوکسیکوز میشود.

❑ **سطح TBG در اثر استروژن** افزایش میابد چون سبب تاخیر در پاکسازی TBG میشود. بنابراین زنان حامله یا کسانی که قرص های پیشگیری از بارداری حاوی استروژن دریافت میکنند، افزایش TBG سبب افزایش T_4 و T_3 توتال میشود اگرچه میزان هورمون های آزاد نرمال است.

✓ این امر توضیح میدهد که چرا در زنان هایپوتیروئید در طی حاملگی یا درمان با استروژن نیاز به لووتیروکسین افزایش پیدا میکند.

❑ **جهش در TBG، TTR و آلبومین** ممکن است تمایل اتصال به T_4 و یا T_3 را افزایش دهد اما سطح هورمون آزاد نرمال است. بیماری هایی نظیر

euthyroid hyperthyroxinemia familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH) که ماهیت خانوادگی این

بیماری ها و اینکه TSH بجای اینکه ساپرس شود، نرمال میماند، این تشخیص ها را مطرح میکند.

✓ سطح هورمون آزاد در FDH نرمال است.

❖ تشخیص این بیماریها توسط اندازه گیری تمایل هورمون نشانداز به پروتئین انتقال دهنده خاص (مثلا آلبومین) یا توسط آنالیز DNA ژن پروتئین غیرطبیعی، تایید میشود.

❑ **برخی داروهای خاص** مثل سالیلات ها و سالیلات میتوانند هورمون های تیروئیدی را از پروتئین های در گردش جدا کنند.

✓ این داروها با افزایش سطح هورمون آزاد بصورت موقت سبب اختلال محور تیروئید میشوند و TSH تا زمان رسیدن به یک وضعیت پایدار جدید ساپرس میماند و در نتیجه وضعیت یوتیروئید باز میگردد.

✓ فاکتورهای در گردش مرتبط با بیماری حاد (Acute illness) نیز سبب آزاد شدن هورمون تیروئیدی

از پروتئین ها میشود.

TABLE 375-2 Conditions Associated with Euthyroid Hyperthyroxinemia

DISORDER	CAUSE	CHARACTERISTICS
Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH)	Albumin mutations, usually R218H	Increased T_4 Normal unbound T_4 Rarely increased T_3
TBG		
Familial excess	Increased TBG production	Increased total T_4 , T_3 Normal unbound T_4 , T_3
Acquired excess	Medications (estrogen), pregnancy, cirrhosis, hepatitis	Increased total T_4 , T_3 Normal unbound T_4 , T_3
Transthyretin*		
Excess	Islet tumors	Usually normal T_4 , T_3
Mutations	Increased affinity for T_4 or T_3	Increased total T_4 , T_3 Normal unbound T_4 , T_3
Medications: propranolol, ipodate, iopanoic acid, amiodarone	Decreased $T_4 \rightarrow T_3$ conversion	Increased T_4 Decreased T_3 Normal or increased TSH
Resistance to thyroid hormone (RTH)	Thyroid hormone receptor β mutations	Increased unbound T_4 , T_3 Normal or increased TSH Some patients clinically thyrotoxic

*Also known as thyroxine-binding prealbumin (TBPA).

Abbreviations: AD, autosomal dominant; TBG, thyroxine-binding globulin; TSH, thyroid-stimulating XL, X-linked.

دیدینازها :

- ✓ T₄ توسط آنزیم دیدیناز به T₃ تبدیل میشود.
- ✓ دیدیناز نوع یک در تیروئید، کبد، کلیه ها قرار گرفته است، تمایل کمی به T₄ دارد.
- ✓ دیدیناز نوع دو تمایل بیشتری برای اتصال به T₄ دارد و در هیپوفیز، مغز، چربی قهوه ای و غده تیروئید یافت میشود.
- ✓ دیدیناز نوع دو سبب تنظیم غلظت T₃ بصورت موضعی میشود
- ✓ دیدیناز دو توسط هورمون تیروئید تنظیم میشود، هایپوتیروئیدی سبب القای آنزیم در نتیجه افزایش تبدیل T₄ به T₃ در بافت ها میشود.

□ تبدیل T₄ به T₃ با این موارد مختل میشه:

- ناشتایی + بیماری سیستمیک + تروما حاد + کنتراست خوراکی + داروها (PTU، پروپرانولول، آمیودارون و گلوکوکورتیکوئید ها)
- ✓ دیدیناز نوع سه T₄ و T₃ را غیرفعال میکند و مهمترین منبع T₃ است.
- ✓ در (سندرم یوتیروئید بیمار) بخصوص اگر با هایپوپرفیوژن باشد (یعنی بیمار توی شوک باشه)، نوع سوم دیدیناز در کبد و عضلات فعال میشود.
- ✓ همانژیوم های بزرگ که دیدیناز نوع سه را بیان میکنند علت نادری از هایپوتیروئیدی شیرخواران هستند.

انتقال هورمون تیروئید به سلول :

- ✓ هورمون های تیروئید با انتشار غیرفعال از طریق انتقال دهنده ای به نام MCT8، MCT10 به داخل سلولها وارد میشود.
- ✓ جهش در ژن MTC8 سبب علایم کم کاری میشود (T₄ پایین، T₃ بالا و TSH بالا).
- ✓ بعد از ورود به داخل سلول ها، هورمون تیروئیدی از طریق گیرنده هسته ای عمل میکنند.
- ✓ T₄ بیشتر تولید میشه ولی گیرنده ها بیشتر به T₃ متصل میشوند.

مقاومت به هورمون تیروئیدی (RTH):

- ✓ RTH یک اختلال اتوزومی غالب است
- ✓ افزایش سطح TSH و T₃، T₄ شبیه پرکاری سترال ولی علامت ندارند یا خفیف است
- ✓ علائم بالینی RTH شامل گواتر، نقص توجه، کاهش خفیف در IQ، تاخیر در بلوغ اسکلتی، تاکی کاردی و اختلال پاسخ متابولیک به هورمون تیروئیدی است.

- ✓ فرم کلاسیک RTH بعلت جهش در ژن $TR\beta$ ایجاد میشود (رسپتور هورمون تیروئید)
- ✓ وقتی که هورمون آزاد افزایش یافته ولی TSH ساپرس نشده است، به این تشخیص شک میکنیم.
- ✓ این اختلال در سایر افراد خانواده نیز ممکن است یافت شود اگرچه در ۲۰٪ موارد جهش جدید رخ داده است.
- ✓ آنالیز ژنتیکی $TR\beta$ تشخیص را تایید میکند.
- ✓ RTH باید از سایر علل هایپر تیروکسینمی یوتیروئید (مثلا FDH) ترشح نامناسب TSH توسط آدنوم هیپوفیزی مترشح TSH افتراق داده شود.
- ✓ در اغلب بیماران درمان نیاز نیست.
- ✓ اهمیت تشخیص در این است که از درمان اشتباهی هایپر تیروئیدی جلوگیری شود و مشاوره ژنتیک درخواست شود.
- فرم مجزایی از RTH بدلیل جهش در ژن $TR\alpha$ ایجاد میشود.
- ✓ این بیماران بسیاری از تظاهرات بالینی هایپوتیروئیدی مادرزادی شامل تاخیر رشد، دیس پلازی اسکلتی و یبوست شدید را دارند.
- ✓ TSH نرمال، T_4 نرمال یا پایین و T_3 نرمال یا افزایش یافته است.
- ✓ علت این تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی متفاوت ناشی از پراکندگی متفاوت رسپتور در بافتها است.
- ❖ درمان با تیروکسین برخی از علائم بالینی ناشی از جهش در ژن $TR\alpha$ را بهبود میدهد.

معاینه فیزیکی (فیلم):

- ✓ دنبال سایر علائم اختلال عملکرد تیروئید خارج از غده تیروئید باشیم مثل درموپاتی و افتالموپاتی.
- ✓ در معاینه ندول سائز، قوام، ندولاریتی و هرگونه درد و فیکس بودن مد نظر باشد.
- ✓ سونوگرافی دقیقترین روش اندازه گیری حجم و ندولاریته است و و روش موثری در بررسی گواتر در نواحی کمبود ید است.
- ✓ اگرچه انجام سونوگرافی در معاینه تیروئید نرمال اندیکاسیون ندارد.
- ✓ سائز، محل، قوام هر ندول نیز باید تعیین شود.
- ✓ برویی یا تریل برروی غده که در نواحی فوقانی و تحتانی که محل ورود شریانها هستند نشانگر افزایش وسکولاریتی است و بیشتر با جریان خون توربولانت درارتباط است نه لامینار که در هایپر تیروئیدیسم رخ میدهد.
- ✓ اگر حاشیه تحتانی تیروئید به خوبی لمس نشود ممکن است گواتر رترواسترنال وجود داشته باشد.

- ✓ گواتر بزرگ رترواسترنال ممکن است سبب اتساع عروقی در گردن و سختی در تنفس شود بخصوص اگر دست ها را بالا ببریم (نشانه پمبرتون).
- ✓ در صورت وجود هرگونه توده بالای تیروئید، زبان باید خارج شود چون کیست تیروگلوئوسال به بالا حرکت میکند.
- ✓ معاینه تیروئید بدون ارزیابی لنفادنوپاتی در ناحیه گردن و سوپراکلاویکولار کامل نمیشود.

اندازه گیری هورمون های تیروئید :

- ✓ قدم اول بررسی TSH است.
- ✓ TSH نرمال رد کننده بیماری اولیه تیروئیدی است.
- ✓ اگر TSH غیرطبیعی بود باید با اندازه گیری هورمون تیروئیدی انجام شود.
- ✓ هورمون آزاد مستقیماً اندازه گیری میشه ولی یک روش غیرمستقیم که امروزه کمتر کاربرد دارد، تخمین اندکس T_4 یا T_3 آزاد است که از نسبت غلظت T_4 یا T_3 و اتصال هورمون تیروئیدی (THBR) بدست می آید.
- ✓ اتصال هورمون تیروئیدی به TBG با تست T_3RU اندازه گیری میشه که عکس یگدیگر هستند یعنی وقتی TBG بالا بره T_3RU پایین میره و بلعکس.
- ✓ سطح هورمون تیروئید در هنگام افزایش TBG به دلیل استروژن ها افزایش می یابد (حاملگی ، داروهای ضد بارداری خوراکی ، هورمون درمانی ، تاموکسیفن ، تعدیل کننده های گیرنده استروژن ، بیماری التهابی کبد) و با کاهش اتصال TBG کاهش می یابد (آندروژن ها ، سندرم نفروتیک).
- ✓ اختلالات ژنتیکی و بیماری حاد و داروهای مختلف (فنی توئین ، کاربامازپین ، سالیسیلات ها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی [NSAIDs]) می توانند در اتصال هورمون تیروئید اختلال ایجاد کنند. از آنجا که سطح هورمون تیروئید آزاد طبیعی است و در تمام این شرایط بیمار یوتیروئید است، روش هایی که هورمون آزاد را اندازه گیری میکنند، نسبت به آنهایی که هورمون توتال را میسنجند، ارجح هستند.
- ✓ در موارد پرکاری تیروئید، پس از چک TSH که پایین است سطح T_4 آزاد برای تأیید تیروتوکسیکوز کافی است ، اما ۲-۵٪ بیماران فقط سطح T_3 بالایی دارند (T_3 توکسیکوز). بنابراین ، سطح T_3 آزاد باید در بیماران مبتلا به TSH سرکوب شده با سطح T_4 آزاد طبیعی اندازه گیری شود.

□ شرایط بالینی وجود دارد که چک TSH به تنهایی، به خصوص بدون اندازه‌گیری همزمان T4 آزاد ممکن است گمراه‌کننده باشد:

- ۱- هر بیماری شدید غیر تیروئیدی می‌تواند سطح غیر طبیعی TSH را ایجاد کند.
- ۲- اگرچه کم‌کاری تیروئید شایع‌ترین علت بالا رفتن سطح TSH است، اما علل نادر شامل تومور هیپوفیز مترشح‌ه TSH، مقاومت به هورمون تیروئید و اشتباه آزمایشگاهی است.
- ۳- سطح TSH پایین، به ویژه $>0.01 \text{ mIU/L}$ ، معمولاً نشان‌دهنده تیروتوکسیکوز است ولی موارد مشابه دیگر شامل: سه ماهه اول بارداری، بعد از درمان پرکاری تیروئید، مصرف داروهای خاص (مقدار زیاد گلوکوکورتیکوئیدها یا دوپامین).
- ۴- سطح TSH اندازه‌گیری شده با روش ایمونواسی نیز ممکن است در بیمارانی که کمتر از ۱۸ ساعت از نمونه‌گیری خون برای TSH مکمل‌های بیوتین مصرف کرده‌اند، ساپرس باشد.
- ۵- هایپوتیروئیدی ثانویه، با یک سطح TSH متغیر (پایین-نرمال-کمی بالای طبیعی) همراه است که همزمان سطح T4 پایین است. بنابراین، TSH نباید به عنوان یک آزمایشگاه منفرد برای ارزیابی عملکرد تیروئید در بیماران مشکوک به بیماری هیپوفیز مشکوک یا شناخته شده استفاده شود.

آزمایش‌های تعیین‌کننده اتیولوژی اختلال عملکرد تیروئید:

- ✓ بیماری اتوایمیون تیروئید با اندازه‌گیری آنتی‌بادی در گردش علیه TPO و Tg به راحتی قابل تشخیص است.
- ✓ از آنجا که آنتی‌بادی‌های Tg به تنهایی غیر معمول هستند، فقط اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های TPO منطقی است.
- ✓ در حدود ۵ تا ۱۵٪ از زنان یوتیروئید و تا ۲٪ از مردان یوتیروئید آنتی‌بادی تیروئید دارند. چنین افرادی در معرض خطر ابتلا به اختلال عملکرد تیروئید هستند.
- ✓ تقریباً کلیه بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی اتوایمیون و تا ۸۰٪ مبتلایان به بیماری گریوز، معمولاً مقادیر بالای آنتی‌بادی TPO دارند.
- ❖ آنتی‌بادی‌هایی که علیه رسپتور TSH وجود دارد (نام کلی TRAb) دو نوع هستند: نوع اول بنام TSI است که بعد از اتصال به گیرنده آن را تحریک می‌کند (علائم پرکاری ایجاد می‌شود)، نوع دوم بعد از اتصال باعث مهار رسپتور می‌شوند که علائم کم‌کاری ایجاد می‌کند. نکته مهم این است که تقریباً همیشه در یک بیمار فقط یک نوع از آنتی‌بادی مثبت است و با توجه به علائم متوجه می‌شیم کدام نوعش وجود دارد (آزمایشگاه فقط می‌گه TRAb+)

- ✓ TSI آنتی بادی هایی هستند که TSH-R را در بیماری گریوز تحریک می کنند و به روش TRAb (آنتی بادی گیرنده TSH) اندازه گیری می شوند.
- ✓ میزان خاموشی بیماری در بیماران گریوز پس از قطع داروی ضد تیروئید با ناپدید شدن TRAb بیشتر است.
- ✓ روش TRAb برای پیش بینی تیروتوکسیکوزیس جنینی و نوزادی ناشی از عبور سطوح بالای TRAb یا TSI (بیش از سه برابر نرمال) مادری از جفت در سه ماهه آخر بارداری استفاده می شود.
- مقدار Tg سرم در همه انواع تیروتوکسیکوزیس به جز تیروتوکسیکوزیس ساختگی افزایش می یابد.
- ✓ سطح Tg به ویژه در تیروئیدیت افزایش می یابد ، که نشان دهنده تخریب بافت تیروئید است.
- ✓ نقش اصلی اندازه گیری Tg در پیگیری بیماران مبتلا به سرطان تیروئید است. پس از تیروئیدکتومی توتال و رادیوابلیشن، سطح Tg باید غیر قابل شناسایی باشد.
- ✓ در صورتیکه آنتی بادی های ضد Tg در بدن موجود نباشد، پس از جراحی تومور می توانیم Tg چک کنیم که اگر بالا بود علامت عود تومور است.

برداشت ید رادیواکتیو و اسکن تیروئید :

- ✓ غده تیروئید به طور انتخابی رادیو ایزوتوپ های ید (123، 125، 131) و ^{99m}Tc را برداشت می کند .
- ✓ در بیماری گریوز غده بزرگ شده و افزایش جذب یکنواخت را نشان می دهد.
- ✓ آدنومهای توکسیک به شکل نقاط افزایش جذب (Hot) دیده میشوند.
- ✓ در MNG سمی ، غده بزرگ شده است - غالباً ساختمان بهم ریخته است- و مناطق مختلفی وجود دارد که جذب نسبتاً افزایش یافته (ندولهای عملکردی) یا کاهش یافته (پارانشیسم تیروئید سرکوب شده یا ندولهای غیرفعال) است.
- ✓ تیروئیدیت تحت حاد ، ویروسی و تیروئیدیت پس از زایمان با جذب بسیار کمی همراه است.
- ✓ تیروتوکسیکوز ساختگی نیز با جذب کم همراه است.
- ✓ اگر بیش از حد ید اگزوزن در سرم وجود داشته باشد (به عنوان مثال ، مصرف کنتراست ید دار) ، جذب در اسکن کم است حتی اگر بیماری مثل گریوز وجود داشته باشد.
- ✓ از اسکن تیروئید در بررسی روتین بیماران مبتلا به ندول های تیروئید استفاده نمی شود ، اما در صورتی که سطح TSH سرم غیر طبیعی باشد ، انجام میشود تا مشخص شود که ندول های تیروئید عملکرد دارند یا خیر.
- ✓ ندولهای عملکردی یا "داغ" تقریباً بدخیم نیستند و آسپیراسیون سوزنی (FNA) اندیکاسیون ندارد.
- ✓ اکثریت ندولهای تیروئید هورمون تولید نمی کنند (ندول سرد)، و احتمالاً بدخیم (۱۰-۵٪) هستند.

✓ از اسکن کل بدن و تیروئید در درمان و پیگیری سرطان تیروئید نیز استفاده می شود. تجویز I131 یا I123 (با دوزهای بالاتر از آنچه که برای تصویربرداری از غده تیروئید استفاده می شود) امکان اسکن کامل بدن (WBS) را فراهم می کند تا توده باقیمانده را تأیید و هرگونه متاستاز عملکردی را تشخیص دهد.

سونوگرافی تیروئید :

- ✓ سونوگرافی تیروئید در کلیه بیمارانی که از طریق معاینه فیزیکی یا یک مطالعه تصویربرداری دیگر مشکوک به ندولهای تیروئید شده ایم ، توصیه می شود.
- ✓ امکان توصیف ندول ها و کیست های بیش از ۳ میلی متر
- ✓ الگوهای حاکی از بدخیم بودن (ندول های هایپواکو - حاشیه انفیلتراتیو یا نامنظم - میکروکلسیفیکاسیون)
- ✓ الگوهای با احتمال کمتری از سرطان (ندولهای ایزواکو ، ندول های اسفنجی ، ندول های دارای نواحی کوچک کیستیک متعدد ، کیست ساده .
- ✓ سونوگرافی از غده لنفاوی مرکزی و جانبی گردن در ارزیابی بیماران مبتلا به سرطان تیروئید ، قبل از عمل و در طول پیگیری ضروری است. علاوه بر این ، کالچ رادیولوژی آمریکا بررسی غدد های لنفاوی گردن را به عنوان بخشی از هر سونوگرافی تشخیصی تیروئید توصیه می کند.

هایپوتیروئیدی

- ✓ کمبود ید در کل جهان شایعترین علت هایپوتیروئیدی است.
- ✓ در مناطق با ید کافی، بیماری اتوایمیون (تیروئیدیت هاشیموتو) و علل ایاتروژنیک (درمان هایپرتیروئیدیسم) شایعترین علل هستند .

هایپوتیروئیدی مادرزادی :

- ✓ ممکن است گذرا باشد بخصوص اگر مادر آنتی بادی های بلوک کننده TSH-R داشته باشد (TRAB) یا اینکه داروی ضد تیروئید دریافت کرده باشد اما در اکثر موارد هایپوتیروئیدی پایدار رخ میدهد.
- ✓ علل: ۱- آرنزی غده تیروئید (۸۵-۸۰٪) ۲- نقص سنتز هورمون تیروئیدی (۱۰-۱٪) ۳- آنتی بادی TSH-R (۵٪).

TABLE 376-1 Causes of Hypothyroidism

Primary

Autoimmune hypothyroidism: Hashimoto's thyroiditis, atrophic thyroiditis
Iatrogenic: ¹³¹I treatment, subtotal or total thyroidectomy, external irradiation of neck for lymphoma or cancer
Drugs: iodine excess (including iodine-containing contrast media and amiodarone), lithium, antithyroid drugs, p-aminosalicylic acid, interferon α and other cytokines, aminoglutethimide, tyrosine kinase inhibitors (e.g., sunitinib)
Congenital hypothyroidism: absent or ectopic thyroid gland, dysmorphogenesis, TSH-R mutation
Iodine deficiency
Infiltrative disorders: amyloidosis, sarcoidosis, hemochromatosis, scleroderma, cystinosis, Riedel's thyroiditis
Overexpression of type 3 deiodinase in infantile hemangioma and other tumors

Transient

Silent thyroiditis, including postpartum thyroiditis
Subacute thyroiditis
Withdrawal of supraphysiologic thyroxine treatment in individuals with an intact thyroid
After ¹³¹I treatment or subtotal thyroidectomy for Graves' disease

Secondary

Hypopituitarism: tumors, pituitary surgery or irradiation, infiltrative disorders, Sheehan's syndrome, trauma, genetic forms of combined pituitary hormone deficiencies
Isolated TSH deficiency or inactivity
Bexarotene treatment
Hypothalamic disease: tumors, trauma, infiltrative disorders, idiopathic

✓ اختلالات تکاملی در دختران دوبرابر

شایعتر است.

✓ عبور هورمون تیروئیدی مادری از جفت

قبل از اینکه تیروئید جنین شروع به

عملکرد بکند، در نوزاد مبتلا به

هایپوتیروئیدیسم مادرزادی، نیاز های

هورمونی جنین را فراهم میکند.

تظاهرات بالینی :

✓ اکثر نوزادان در بدو تولد طبیعی هستند

✓ غربالگری در تمام موارد مخصوصا : زردی طول کشیده ، مشکلات تغذیه ای ، هیپوتونی ، بزرگی

زبان ، تاخیر در بلوغ استخوانی و فتق ناف

✓ ویژگی های تیپیک هایپوتیروئیدی بزرگسالان نیز ممکن است وجود داشته باشد

✓ سایر ناهنجاری های مادرزادی ، به ویژه قلبی ، در هایپوتیروئیدی مادرزادی چهار برابر شایعتر است.

TABLE 376-3 Signs and Symptoms of Hypothyroidism (Descending Order of Frequency)

SYMPTOMS	SIGNS
Tiredness, weakness	Dry coarse skin; cool peripheral extremities
Dry skin	Puffy face, hands, and feet (myxedema)
Feeling cold	Diffuse alopecia
Hair loss	Bradycardia
Difficulty concentrating and poor memory	Peripheral edema
Constipation	Delayed tendon reflex relaxation
Weight gain with poor appetite	Carpal tunnel syndrome
Dyspnea	Serous cavity effusions
Hoarse voice	
Menorrhagia (later oligomenorrhea or amenorrhea)	
Paresthesia	
Impaired hearing	

تشخیص و درمان :

- ✓ معمولاً براساس اندازه گیری سطح TSH یا T_4 در نمونه های خون پاشنه پا است.
- ✓ هنگامی که تشخیص تأیید شود (برای تأیید نیاز به نمونه سرم است) ، T_4 با دوز ۱۰-۱۵ میکروگرم بر کیلوگرم در روز تجویز می شود و با نظارت دقیق سطح TSH ، دوز تنظیم می شود.
- ✓ نیاز به T_4 در طول سال اول زندگی نسبتاً زیاد است و معمولاً برای نرمال شدن TSH نیاز به سطح بالای T_4 در گردش است.
- ✓ درمان زودرس با T_4 منجر به ضریب هوشی نرمال می شود ، اما ناهنجاری های رشد عصبی مخفی ممکن است در افرادی که هایپوتیروئیدی شدید در هنگام تشخیص دارند یا تاخیر در درمان یا درمان ناکافی انجام شده است، رخ دهد
- ✓ اگر مشکوک به هایپوتیروئیدی گذرا باشیم یا تشخیص آن مشخص نباشد ، پس از سن ۳ سالگی و با انجام پیگیری های بعدی، می توان با خیال راحت درمان را متوقف کرد.

هایپوتیروئیدی اتوایمیون :

- ✓ هایپوتیروئیدی اتوایمیون بر اساس سائز ۲ نوع است: گواتر (تیروئیدیت هاشیموتو یا تیروئیدیت گواتری) ، حداقل بافت باقی مانده تیروئید (تیروئیدیت آتروفیک) .
- ✓ در مراحل اولیه بصورت ساب کلینیکال است یعنی علائم خفیف با TSH بالا ولی سطح T_4/T_3 نرمال است ولی بعداً ، سطح T_4 آزاد افت می کند و سطح TSH بیشتر افزایش می یابد و علائم در این مرحله آشکار می شوند (معمولاً $TSH > 10 \text{ mIU / L}$) ، که به آن هایپوتیروئیدی بالینی یا هایپوتیروئیدی آشکار گفته می شود.
- ✓ در زنان ۴ برابر مردان است.
- ✓ این بیماری در جمعیت های خاصی مانند ژاپنی ها بیشتر دیده می شود که احتمالاً به دلیل عوامل ژنتیکی و قرار گرفتن مزمن در معرض ید بالای رژیم غذایی است.
- ✓ میانگین سنی در زمان تشخیص ۶۰ سال است و شیوع آن با افزایش سن افزایش می یابد.
- ✓ هایپوتیروئیدی ساب کلینیکال در ۶-۸٪ از زنان (۱۰٪ بالای ۶۰ سال) و ۳٪ از مردان دیده می شود.
- ✓ خطر سالانه ایجاد هایپوتیروئیدی ساب کلینیکال در مواردی که با آنتی بادی TPO مثبت همراه است تقریباً ۴٪ است.

پاتوژن:

- ✓ در تیروئیدیت هاشیموتو ، انفیلتراسیون لنفوسیتیک تیروئید + آتروفی فولیکول های تیروئید + عدم وجود کلوئید + فیروز خفیف تا متوسط وجود دارد.
 - ✓ در تیروئیدیت آتروفیک ، فیروز بسیار گسترده تر است ، انفیلتراسیون لنفوسیت ها کمتر است و فولیکول های تیروئید تقریباً وجود ندارد. تیروئیدیت آتروفیک معمولاً نشان دهنده مرحله انتهایی تیروئیدیت هاشیموتو است تا یک اختلال جداگانه ، اگرچه شکل مشخصی از فیروز وجود دارد که در آن غده با پلاسماسل های IgG4 مثبت انفیلتره میشود.
 - ✓ خطر ابتلا به بیماری اتوایمیون تیروئید در بین خواهران و برادران افزایش می یابد.
 - ✓ DR4 ، HLA-DR3 و DR5 در قفقازها، بهترین ریسک فاکتور ژنتیکی مستند برای هایپوتیروئیدی اتوایمیون است.
 - ✓ علت شیوع بالاتر خود ایمنی تیروئید در خانم ها به دلیل اثرات استروژن بر پاسخ ایمنی است.
 - ✓ یک فاکتور ژنتیکی مرتبط با کروموزوم X نیز ممکن است علت شیوع بیشتر هایپوتیروئیدی اتوایمیون در سندرم ترنر را باشد.
 - ✓ مصرف زیاد ید+ سلنیوم پایین + کمتر قرار گرفتن در معرض میکروارگانیزم ها در دوران کودکی ، خطر هایپوتیروئیدی اتوایمیون را افزایش می دهد.
 - ✓ ترک سیگار به طور موقت بروز این بیماری را افزایش می دهد .
 - ✓ مصرف الکل به نظر می رسد اثر محافظتی داشته باشد.
 - ✓ تجویز دوز بالای سیتوکین ها برای اهداف درمانی (به خصوص IFN- α) با افزایش بیماری خود ایمنی تیروئید همراه است.
 - ✓ داروهای ضد سرطان و تعدیل کننده های سیستم ایمنی، مانند مهار کننده های تیروزین کیناز و آلمتوزوماب ، می توانند از طریق اثرات بر تنظیم سلول T ، خود ایمنی تیروئید را القا کنند.
- آنتی بادی های TPO با فعال کردن کمپلمان سبب تخریب تیروئید می شوند با این حال ، عبور آنتی بادی های Tg یا TPO از جفت هیچ تاثیری در تیروئید جنین ندارد .
- ❖ آنتی بادی هایی که علیه رسپتور TSH وجود دارد(نام کلی TRAb) دو نوع هستند: نوع اول بنام TSI است که بعد از اتصال به گیرنده آن را تحریک می کند(علائم پرکاری ایجاد میشه) ، نوع دوم بعد از اتصال باعث مهار رسپتور می شوند که علائم کم کاری ایجاد می کند. نکته مهم این است که تقریباً همیشه در یک بیمار فقط یک نوع از آنتی بادی مثبت است و با توجه به علائم متوجه میشیم کدام نوعش وجود داره (آزمایشگاه فقط میگه TRAb+)

✓ حداکثر ۲۰٪ بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی اتوایمیون دارای آنتی بادی علیه TSH-R از نوع بلوک کننده هستند که باعث هایپوتیروئیدی می شوند. عبور آنها از جفت ممکن است باعث هایپوتیروئیدی در نوزادان شود.

✓ به ندرت، بیماران دارای ترکیبی از آنتی بادی های مسدود کننده TSI و TSH-R هستند و عملکرد تیروئید می تواند بین هایپرتیروئیدی و هایپوتیروئیدی در نوسان باشد زیرا یکی از آنتی بادی های غالب می شوند. پیش بینی دوره بیماری در چنین افرادی دشوار است، و آنها نیاز به نظارت دقیق بر عملکرد تیروئید دارند.

چک کردن Thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin (TBII) آنتی بادی های بلوک کننده را میسرند اما به طور کلی مدیریت بالینی را تغییر نمی دهد، اگرچه ممکن است در تایید علت هایپوتیروئیدی نوزادی گذرا مفید باشد.

تظاهرات بالینی:

- ✓ تظاهرات بالینی اصلی هایپوتیروئیدی در جدول ۳۷۶-۳ خلاصه شده است.
- ✓ بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو به جای علائم هایپوتیروئیدی ممکن است با گواتر تظاهر یابند.
- ✓ گواتر ممکن است بزرگ نباشد، اما معمولاً قوام نامنظم و سفت (firm) دارد.
- ✓ تیروئیدیت هاشیموتو بدون عارضه بندرت با درد همراه است.
- ✓ افزایش محتوای گلیکوزآمینوگلیکان درم آب را به دام می اندازد و باعث ضخیم شدن پوست بدون گوده گذاری (میگزدا) می شود.
- ✓ از ویژگی های تیپیک می توان به صورت پفی و پلک های ادماتو و ادم غیرقابل گوه گذار اطراف چشم اشاره کرد.
- ✓ به دلیل تجمع کاروتن رنگ پریدگی پوست اغلب با سایه زرد وجود دارد.
- ✓ رشد ناخن تاخیر دارد و موها خشک، شکننده است و به راحتی میریزد. علاوه بر **ریزش موی منتشر**، نازک شدن قسمت بیرونی ابروها وجود دارد، اگرچه این نشانه اختصاصی از هایپوتیروئیدی نیست.
- ✓ سایر تظاهرات شایع شامل **یبوست**، افزایش وزن (علی رغم کاهش اشتها) هستند.
- ✓ برخلاف باور عمومی، **افزایش وزن** اغلب خفیف است و اساساً به دلیل احتباس مایع در بافت میگزدم است.
- ✓ **تأییل جنسی** در بیماری طول کشیده کاهش می یابد اما در مراحل اولیه بیماری ممکن است **منوراژی** رخ بدهد. قدرت باروری کاهش یافته و شانس **سقط** افزایش می یابد.

- ✓ سطح پرولاکتین اغلب افزایش خفیف دارد و ممکن است سبب نوسانات میل جنسی و باروری شده و گالاکتوره ایجاد شود.
- ✓ قدرت انقباضی قلب و ضربان کاهش می یابد و منجر به **کاهش حجم ضربه ای و برادیکاردی** میشود.
- ✓ افزایش مقاومت محیطی ممکن است با فشار خون بالا بخصوص نوع دیاستولیک همراه باشد.
- ✓ **پرکاریال افیوژن** در ۳۰٪ از بیماران ممکن است بوجود بیاید اما بندرت عملکرد قلب را تحت تاثیر قرار میدهد.
- ✓ کاردیومیوپاتی نادر است.
- ✓ ممکن است مایع در سایر حفرات سروزی تجمع یابد و در گوش میانی سبب کری هدایتی شود.
- ✓ عملکرد ریه عموماً نرمال است اما تنگی نفس ممکن است بعلت **پلورال افیوژن** و اختلال عملکرد عضلات تنفسی، کاهش درایو تنفسی و آپنه خواب بوجود آید.
- ✓ **سندرم تونل کارپ** یا سایر سندرم های گیر افتادن شایع هستند
- ✓ در معاینه ممکن است میوتونی کاذب و کاهش ریلکس شدن رفلکس های تاندونی دیده شود.
- ✓ **حافظه و تمرکز مختل** میشود.
- ✓ مشکلات نورولوژیک شامل آتاکسی مخچه ای برگشت پذیر، دمانس، سایکوز و کوما میگزردم نادر هستند.
- **انسفالوپاتی هاشیموتو**: بصورت سندرم مرتبط با آنتی بادی های TPO با علائم کاهش هوشیاری، میوکلونوس، امواج فعالیت آهسته در نوار مغز مشخص میشود که به کورتون جواب می دهد اما ارتباط آن با خودایمنی تیروئید یا هایپوتیروئیدی نامشخص است.
- ✓ خشونت صدا و گاهی اختلال تکلم ممکن است رخ بدهد که نشانگر تجمع مایع در تارهای صوتی و زبان است.
- ✓ ممکن است با علائم سایر بیماری های اتوایمیون علی الخصوص ویتیلیگو، آنمی پرنشیزوز، بیماری آدیسون، ریزش موی سکه ای، دیابت نوع یک همراه باشد.
- ✓ ارتباط **کمتر شایع** با سلیاک، درماتیت هریتی فرم، هپاتیت مزمن فعال، آرتریت روماتوئید، لوپوس، میاستنی گراویس، سندرم شوگرن وجود دارد.
- ✓ افتالموپاتی ناشی از تیروئید معمولاً در گریوز ایجاد میشود اما در ۵٪ بیماران هایپوتیروئیدی اتوایمیون نیز ممکن است رخ بدهد.

✓ هایپوتیروئیدی اتوایمیون در **بچه** ها ناشایع است و معمولاً با رشد آهسته و تاخیر در تکامل صورت و دندانها همراه است. میویاتی با تورم عضلات در بچه ها شایعتر از بالغین است. در اغلب موارد، بلوغ به تاخیر می افتد اما بلوغ زودرس نیز در برخی موارد ممکن است رخ بدهد. اگر شروع بیماری قبل از سه سالگی و شدید باشد، ممکن است اختلال در هوش رخ بدهد.

بررسی آزمایشگاهی :

✓ TSH نرمال هایپوتیروئیدی اولیه (اما نه ثانویه) را رد میکند.

✓ اگر TSH بالا باشد، اندازه گیری T_4 آزاد نیاز است تا حضور هایپوتیروئیدی بالینی را اثبات کنیم اما برای غریبالگری، ارزش T_4 کمتر از TSH است چون هایپوتیروئیدی ساب کلینیکی را تشخیص نمیدهد.

✓ در ۲۵٪ از بیماران، T_3 آزاد نرمال است که نشان دهنده تطابق دیدیناز در پاسخ به هایپوتیروئیدی دارد. بنابراین اندازه گیری T_3 اندیکاسیون ندارد.

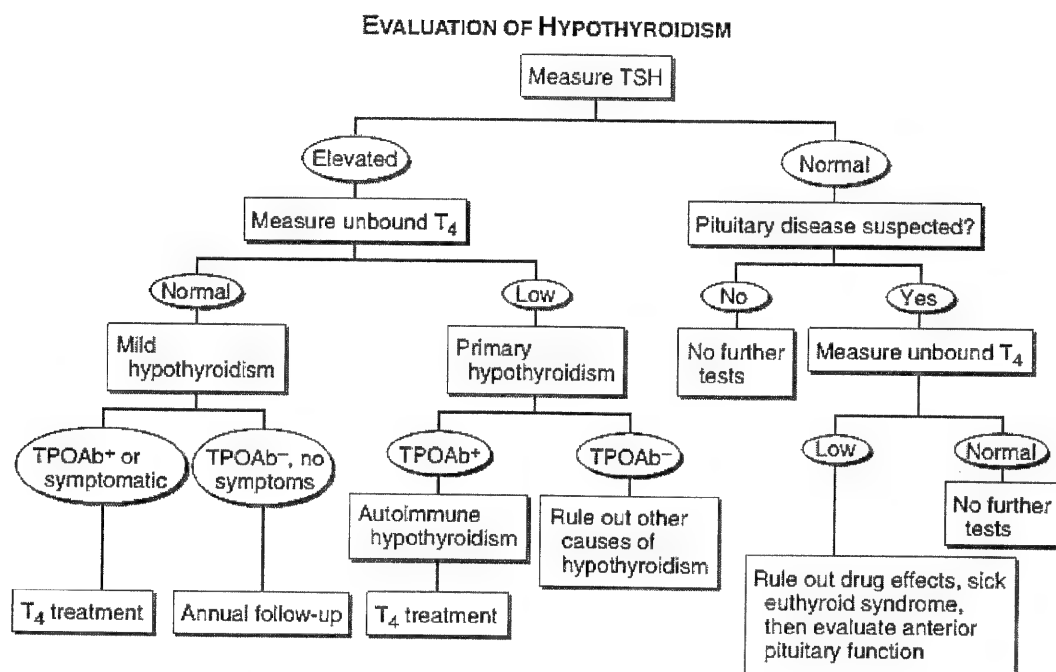


FIGURE 376-2 Evaluation of hypothyroidism. TPOAb⁺, thyroid peroxidase antibodies present; TPOAb⁻, thyroid peroxidase antibodies not present; TSH, thyroid-stimulating hormone.

- ✓ زمانی که هایپوتیروئیدی بالینی یا ساب کلینیکال ثابت شد، برای تعیین علت از آنتی بادی TPO یا Tg استفاده میکنیم که در بیش از ۹۵٪ از بیماران با هایپوتیروئیدی اتوایمیون وجود دارند.
- ✓ TBII (آنتی بادی های مهار کننده رسپتور TSH) ممکن است در ۱۰-۲۰٪ از بیماران یافت شود اما اندازه گیری روتین آن نیازی نیست.
- سایر اختلالات آزمایشگاهی در هایپوتیروئیدی :
 - ✓ افزایش CPK + افزایش کلسترول + افزایش تری گلیسرید + آنمی (اغلب نرموسیتیک یا ماکروسیتیک است).
 - ✓ بجز زمانی که فقر آهن وجود دارد، سایر اختلالات آزمایشگاهی با جایگزینی تیروکسین اصلاح میشوند.

تشخیص های افتراقی (در جدول ۳۷۶-۱):

- ✓ گواتر نامتقارن در تیروئیدیت هاشیموتو ممکن است با گواتر مولتی ندولر یا کارسینوم تیروئید اشتباه شود و ممکن است آنتی بادی های تیروئیدی در آنها نیز وجود داشته باشد.
- ✓ سونوگرافی میتواند ضایعه منفرد یا گواتر مولتی ندولر را از بزرگی یکنواخت تیروئید که برای تیروئیدیت هاشیموتو تیپیک است، افتراق دهد.

هایپوتیروئیدی ایاتروژنیک :

- در ۳-۴ ماه اول بعد از درمان با ید رادیواکتیو برای بیماری گریوز، هایپوتیروئیدی گذرا بدلیل تخریب برگشت ناپذیر ممکن است اتفاق بیافتد که اغلب نیاز به مصرف لو تیروکسین است ولی اگر ریکاوری رخ بدهد میتوان تیروکسین با دوز کم را قطع نمود.
- ✓ T4 آزاد معیار بهتری برای بررسی عملکرد تیروئید در چندماه اول پس از درمان با ید رادیواکتیو است.
- هایپوتیروئیدی خفیف بعد از تیروئیدکتومی ساب توتال ممکن است بعد از چندین ماه از بین برود و غده باقیمانده با افزایش سطح TSH تحریک شود و دوباره به کار بیفتد.
- کمبود ید مسبب گواتر اندمیک و کرتینیسم است اما علت شایعی برای هایپوتیروئیدی در بالغین نیست مگر آنکه دریافت ید بسیار پایین باشد یا عوامل دیگری دخیل باشند مثلاً مصرف تیوسیانات در نشاسته کازاوا یا کمبود سلنیوم بطور همزمان.

❑ بطور معکوس، مصرف زیاد ید بصورت مزمن نیز میتواند سبب بروز گواتر و هایپوتیروئیدی شود. مثال شایع آن بیماری‌رانی است که با آمیودارون (حاوی ید است) درمان میشوند.

❑ سایر داروها بخصوص لیتیوم هم ممکن است سبب هایپوتیروئیدی شوند.

❑ هایپوتیروئیدی ثانویه معمولاً در کنار سایر کمبود های هورمونی هیپوفیز قدامی تشخیص داده میشود و کمبود ایزوله TSH خیلی نادر است. سطح TSH ممکن است پایین، نرمال یا حتی اندکی افزایش یافته باشد که در حالت افزایش یافته، به دلیل ترشح نوعی از TSH است که از نظر بیوشیمیایی فعال نیست. تشخیص با سنجش سطح T4 آزاد تایید میشود. هدف درمان حفظ T4 در نیمه بالایی محدوده نرمال است زیرا از TSH برای پیگیری درمان نمیتوان استفاده کرد.

❑ درمان هایپوتیروئیدی بالینی :

✓ لووتیروکسین معمولاً با دوز 1.6mic/kg/day (معمولاً 100-150 میکروگرم) که بصورت ایده آل حداقل نیم ساعت قبل از صبحانه مصرف شود

✓ در بیماری‌رانی که **بعد از درمان گریوز** دچار هایپوتیروئیدی میشوند، معمولاً نیاز به دوزهای کمتر (معمولاً 75-125 میکروگرم در روز) است.

✓ در بیماران بالغ **کمتر از ۶۰ سال بدون شواهد بیماری قلبی** ممکن است با دوز 50-100 میکروگرم در روز لووتیروکسین شروع کنیم.

✓ دوز بر اساس سطح TSH تنظیم میشود و هدف درمان نرمال کردن TSH است و بصورت ایده آل حفظ TSH در نیمه تحتانی محدوده نرمال است.

✓ TSH بتدریج پاسخ میدهد و می بایست بعد از ۲ ماه از شروع درمان یا بعد از هر تغییری در دوز لووتیروکسین، اندازه گیری شود.

✓ بیمار ممکن است تا ۳-۶ ماه بعد از نرمال شدن TSH، بهبودی در همه علائم را احساس نکند.

✓ در صورت بالا بودن TSH، تنظیم دوز لووتیروکسین با افزایش 12.5-25 میکروگرم روزانه صورت میگیرد، و اگر TSH ساپرس بود به همین میزان دوز را کاهش میدهیم.

❖ بیماری‌رانی که به هر علتی TSH ساپرس شده دارند، شامل درمان بیش از حد با T4، در ریسک بروز فیبریلاسیون دهلیزی و کاهش تراکم استخوان هستند.

❖ مصرف لووتیروکسین همراه با لیوتیرونین (T3) بررسی شده است اما فایده مصرف آن اثبات نشده است. برای درمان طولانی مدت، استفاده از لیوتیرونین جایگاهی ندارد چون نیمه عمر آن کوتاه است و نیاز به مصرف سه یا چهار بار در روز دارد و سطح T3 نوسان پیدا میکند.

✓ هنگامی که TSH نرمال و پایدار شد، پیگیری با چک TSH بصورت **سالانه** توصیه میشود.

- در بیماران با وزن نرمال که نیاز به روزانه بیشتر یا مساوی ۲۰۰ میکروگرم لووتیروکسین وجود دارد و TSH اغلب بالا است، نشان دهنده **عدم مصرف دارو** است. این بیماران علی رغم وجود TSH بالا، T4 آزاد نرمال یا بالا دارند زیرا چند روز قبل از انجام آزمایش مصرف دارو را بخاطر می آورند و این برای نرمال کردن T4 کافی است اما نمیتواند TSH را نرمال کند.
- ✓ بعلت نیمه عمر طولانی T4 (۷ روز)، بیمارانی که یک دوز را فراموش میکنند میتوانند در نوبت بعدی دو دوز را باهم مصرف کنند.

❖ علل دیگر افزایش نیاز به لووتیروکسین باید رد شود

۱. سوء جذب (سلیاک، جراحی روده باریک، گاستریت آتروفیک یا گاستریت هیلکوباکتر پیلوری)
۲. مصرف داروهای حاوی استروژن یا داروهای تنظیم کننده اختصاصی گیرنده استروژن
۳. مصرف دارو همراه با غذا
۴. مصرف دارویی هایی که با متابولیسم یا جذب T4 تداخل دارند مثل جاذب های اسید صفراوی، فروس سولفات، مکمل های کلسیم، سولامر، سوکرافیت، PPI، لوواستاتین، آلومینیوم هیدروکساید، ریفامپیسین، آمیودارون، کاربامازپین، فنی توئین و مهار کننده های تیروزین کیناز.

هایپوتیروئیدی ساب کلینیکال :

- ✓ هیچ تظاهر بالینی ندارند یا تظاهرات اندکی از هایپوتیروئیدی دارند.
- ✓ هیچ توصیه جهانی قابل قبول برای درمان هایپوتیروئیدی ساب کلینیکال وجود ندارد
- ✓ **لازم است قبل از شروع درمان حتما تست تاییدی انجام شود (۳ ماه بعد) و اگر بالا باشد درمان**

در برخی افراد اندیکاسیون دارد:

۱. توصیه میشود که در زنانی که قصد بارداری دارند یا باردار هستند یا زمانی که TSH بالاتر از 10 شد، درمان انجام شود (در بارداری نباید ۳ ماه تاخیر بیندازیم بلکه در صورت امکان بلافاصله مجدداً تست کنیم و یا درمان را شروع کنیم در سوالات هر جا باردار دادند باید درمان کنید).
۲. وقتی TSH کمتر از 10 mIU/L است و باردار نباشد در این شرایط درمان کنید (البته چک مجدد ۳ ماه بعد لازم است) : کسی که علائم هایپوتیروئیدی دارد + آنتی بادی TPO مثبت باشد + یا هرگونه شواهدی از بیماری قلبی وجود داشته باشد

- ❖ درمان اغلب با دوز کم لووتیروکسین (50-25 میکروگرم در روز) با هدف نرمال کردن TSH آغاز میشود. اگر لووتیروکسین تجویز نشد، باید سالانه تست های عملکرد تیروئید را ارزیابی کنیم.

ملاحظات خاص در درمان :

- ✓ به ندرت ، لووتیروکسین با سودو تومور سربری در کودکان همراه است. به نظر می رسد بصورت ایدیوسنکراتیک و ماه ها پس از شروع درمان رخ می دهد.
- ✓ از آنجایی که هایپوتیروئیدی مادری سبب بروز عوارض جانبی بر روی تکامل عصبی جنین و عوارض حاملگی (سقط، زایمان زودرس) میشود، در زنانی که سابقه هایپوتیروئیدی دارند یا برای هایپوتیروئیدی ریسک بالایی دارند، باید عملکرد تیروئید بررسی شود و یوتیروئید نگه داشته شوند.
- ❖ وجود آنتی بادی های تیروئید به تنهایی در یک بیمار یوتیروئید میتواند با سقط و زایمان زودرس همراهی داشته باشد.
- ❖ **قبل از لقاح** درمان با لووتیروکسین با هدف حفظ TSH در محدوده نرمال اما کمتر از 2.5 mIU/L باید انجام شود.
- ❖ در کسی که درمان میگیرد **بعد از تایید حاملگی** تست های عملکردی تیروئید باید بلافاصله بررسی شوند و سپس هر ۴ هفته در نیمه اول حاملگی و بعد از ۲۰ هفتگی (هر ۶-۸ هفته بسته به اینکه تغییر دوز لووتیروکسین صورت گرفته باشد یا خیر) چک شود.
- دوز لووتیروکسین در طی حاملگی ممکن است ۴۵٪ افزایش داده شود. به محض تایید حاملگی دوز لووتیروکسین باید از یک بار در روز به ۹ دوز در هفته افزایش داده شود.
- TSH در نیمه تحتانی محدوده نرمال برای سن حاملگی نگه داشته شود و یا کلا کمتر از 2.5 mIU/L حفظ شود.
- **بعد از زایمان** دوز لووتیروکسین به دوز قبل از حاملگی برگردانده میشود. زنان باردار میبایست لووتیروکسین را از ویتامین های پره ناتال و مکمل های آهن، جدا مصرف کنند.
- **افراد مسن** بخصوص افرادی که بیماری عروق کرونی شناخته شده دارند، دوز شروع 12.5-25 میکروگرم در روز است و به همین میزان هر ۲-۳ ماه دوز را افزایش میدهیم تا TSH نرمال شود.
- ✓ **جراحی** اورژانسی بطور کلی در بیماران هایپوتیروئید درمان نشده بی خطر است اگرچه جراحی روتین در بیماران هایپوتیروئید بهتر است تا زمان یوتیروئید شدن به تعویق افتد.

□ میگزدم:

- ✓ ۴۰-۲۰٪ مرگ و میر دارد و این به سطح T_4 و TSH وابسته نیست.
- ✓ تظاهرات بالینی شامل: کاهش سطح هوشیاری + گاهی همراه با تشنج و درهمراهی با سایر علائم هایپوتیروئیدی است.
- ✓ هایپوترمی میتواند به $32^{\circ}C$ برسد.

□ کمای میگزدم تقریباً همیشه در افراد مسن رخ میدهد و معمولاً با عواملی که منجر به اختلال در تنفس میشوند دیده می شود مثلاً:

۱. داروها (بخصوص خواب آور، بی هوش کننده، ضد افسردگی)
۲. پنومونی / سپسیس
۳. نارسایی احتقانی قلب / انفارکتوس میوکارد / سکته مغزی
۴. خونریزی گوارشی
۵. مواجه با سرما
۶. هایپونتیلیسیون که منجر به هایپوکسی و هایپرکاپنی میشود نقش مهمی در پاتوژن دارد
۷. هایپوگلیسمی و هایپوناترمی نیز ممکن است سبب ایجاد کمای میگزدم شود.

درمان:

- ۱-لووتیروکسین دوز منفرد وریدی بولوس به میزان ۴۰۰-۲۰۰ میکروگرم تجویز شود و سپس دوز روزانه خوراکی ۱.۶ میکروگرم به ازای کیلوگرم وزن بدن ادامه داده شود و اگر وریدی بدهیم ۲۵٪ دوز کاهش داده شود.
- ✓ اگر نوع وریدی دارو در دسترس نباشد، دوز مشابه خوراکی یکجا از طریق NGT تجویز میشود (اگرچه جذب در کمای میگزدم مختل است).
- ۲-چون تبدیل T_4 به T_3 در کمای میگزدم مختل است، منطقی است که لیوتیرونین (T_3) وریدی یا از طریق NGT شروع شود. دوز شروع لیوتیرونین ۵-۲۰ میکروگرم و سپس ۱۰-۲.۵ میکروگرم هر هشت ساعت، و در بیماران با ریسک قلبی عروقی، با دوز کمتر ادامه داده میشود (خطر آریتمی)
- ۳-درمان حمایتی نیز برای اصلاح اختلالات متابولیک باید انجام شود.
- ۴- گرم کردن در صورت دمای کمتر از $30^{\circ}C$ باید انجام شود چون میتواند سبب کلاپس کاردیوواسکولار شود. space blanket میتواند برای پیشگیری از ازدست رفتن حرارت استفاده شود.

- ۵- هیدروکورتیزون وریدی (۵۰ میلی گرم هر شش ساعت) باید تجویز شود زیرا اختلال ذخیره آدرنال در هیپوتیروئیدی عمیق وجود دارد.
- ۶- عوامل تشدیدکننده باید درمان شود شامل شروع آنتی بیوتیک وسیع الطیف تا زمان رد عفونت است.
- ۷- حمایت تنفسی (ونتیلاتور) با چک مکرر گازهای خون در ۴۸ ساعت اول معمولاً نیاز است.
- ۸- سالین هایپرتونیک یا گلوکوز وریدی در صورت هایپوناترمی شدید یا هایپوگلیسمی
- ۹- مایعات هایپوتونیک وریدی نباید استفاده شوند زیرا احتباس مایع را در اثر کاهش پرفیوژن کلیوی و ترشح نابجای وازوپرسین بیشتر میکند.
- ۱۰- متابولیسم اغلب داروها مختل است و از داروی های خواب آور می بایست پرهیز شود و یا اگر نیاز شد، با دوز کاهش یافته استفاده شود.

هایپرتیروئیدی

تیروتوکسیکوز :

TABLE 377-1 Causes of Thyrotoxicosis
Primary Hyperthyroidism
Graves' disease
Toxic multinodular goiter
Toxic adenoma
Functioning thyroid carcinoma metastases
Activating mutation of the TSH receptor
Activating mutation of $G_{\alpha s}$ (McCune-Albright syndrome)
Struma ovarii
Drugs: iodine excess (Jod-Basedow phenomenon)
Thyrotoxicosis without Hyperthyroidism
Subacute thyroiditis
Silent thyroiditis
Other causes of thyroid destruction: amiodarone, radiation, infarction of adenoma
Ingestion of excess thyroid hormone (thyrotoxicosis factitia) or thyroid tissue
Secondary Hyperthyroidism
TSH-secreting pituitary adenoma
Thyroid hormone resistance syndrome: occasional patients may have features of thyrotoxicosis
Chorionic gonadotropin-secreting tumors ^a
Gestational thyrotoxicosis ^a
^a Circulating TSH levels are low in these forms of secondary hyperthyroidism.
Abbreviation: TSH, thyroid-stimulating hormone.

✓ تیروتوکسیکوز به افزایش هورمون تیروئیدی گفته میشود و با هایپرتیروئیدی که ناشی از افزایش فعالیت عملکرد تیروئید است، تفاوت دارد در واقع هایپرتیروئیدی یک نوع تیروتوکسیکوز است.

بیماری گریوز:

- ✓ بیماری گریوز ۶۰-۸۰٪ از موارد تیروتوکسیکوز را شامل میشود.
- ✓ فاکتورهای ژنتیکی و مصرف ید موثر است (مصرف بالای ید با افزایش شیوع بیماری گریوز در ارتباط است).
- ✓ گریوز در زنان خیلی شایعتر رخ میدهد
- ✓ به ندرت قبل از نوجوانی شروع میشود و اغلب بین سنین ۲۰-۵۰ سالگی بروز می یابد، همچنین در افراد مسن نیز میتواند رخ بدهد.
- ✓ بروز گریوز در دوقلوهای همسان ۲۰-۳۰٪ و در دوقلوهای غیر همسان ۵٪ است.
- ✓ استرس یک عامل محیطی مهم است.
- ❖ سیگار ریسک فاکتور مینور برای ایجاد گریوز است اما ریسک فاکتور ماژور برای افتالموپاتی میباشد.
- ✓ گریوز در دوره پس از زایمان سه برابر افزایش پیدا میکند.
- ✓ گریوز ممکن است در دوره بعد از درمان با داروهای آنتی رتروویرال (HAART) یا آلتوزوماب ایجاد شود.
- ✓ وجود TBII (همان TRAb+) در بیمار مبتلا به تیروتوکسیکوز نشانگر وجود TSI (آنتی بادی های تحریک کننده رسپتور tsh) است و این روش برای غربالگری زنان باردار مبتلا به گریوز است که اگر چک کردیم و در آنها سطح بالای TSI وجود داشت می تواند از جفت عبور کند و سبب تیروتوکسیکوز نوزادی شود.
- ✓ آنتی بادی علیه TPO و Tg تا ۸۰٪ از بیماران وجود دارد.
- ✓ هیچ رابطه مستقیمی بین سطح TSI و هورمون های تیروئیدی در گریوز وجود ندارد.
- ✓ بعثت واکنش های التهابی و ورود سلولهای ایمنی به عضلات چشم و تجمع آب (ادم) و نهایتاً فیبروز در این عضلات افتالموپاتی رخ می دهد افزایش چربی نیز علت افزایش نسج خلف اوربیت است. افزایش فشار داخل اوربیت سبب پروپتوز، دوبینی و نوروپاتی اپتیک میشود.

تظاهرات بالینی:

- ✓ علائم و نشانه ها در همه علل تیروتوکسیکوز مشابه است (جدول ۳۷۷-۲) و برخی نیز برای گریوز اختصاصی هستند.
- ✓ تظاهر بالینی بستگی به شدت تیروتوکسیکوز، مدت بیماری، استعداد هرکسی برای افزایش هورمون تیروئید و سن بیمار دارد.

✓ در افراد مسن تظاهرات ممکن است ماسکه یا مخفی باشد و بیمار اساساً با خستگی و کاهش وزن ظاهر میشود که به آن **آپاتیک تیروتوکسیکوز** میگویند.

TABLE 377-2 Signs and Symptoms of Thyrotoxicosis (Descending Order of Frequency)	
SYMPTOMS	SIGNS*
Hyperactivity, irritability, dysphoria	Tachycardia; atrial fibrillation in the elderly
Heat intolerance and sweating	Tremor
Palpitations	Goiter
Fatigue and weakness	Warm, moist skin
Weight loss with increased appetite	Muscle weakness, proximal myopathy
Diarrhea	Lid retraction or lag
Polyuria	Gynecomastia
Oligomenorrhea, loss of libido	

*Excludes the signs of ophthalmopathy and dermopathy specific for Graves' disease.

- ✓ تیروتوکسیکوز ممکن است علی رغم **افزایش اشتها** سبب **کاهش وزن** غیرقابل توجیه شود که بعلت افزایش نیاز متابولیک است.
- ✓ به دلیل افزایش مصرف غذا، افزایش وزن در ۵٪ بیماران رخ میدهد.
- ✓ بیش فعالی، **عصبی بودن و تحریک پذیری** و احساس خستگی پذیری، **بی خوابی و اختلال تمرکز** شایع است.
- ✓ تیروتوکسیکوز آپاتیک ممکن است با افسردگی در بیماران مسن اشتباه شود.
- ✓ ترمور ظریف یافته شایعی است و اگر بیمار دست هایش را کاملاً بکشد و با کف دست نوک انگشتها را لمس کنیم، بهتر مشخص میشود.
- ✓ **هایپرفلکسی**، تحلیل عضلانی، میوپاتی پروگزیمال بدون فاسیکولاسیون
- ✓ تیروتوکسیکوز گاهی با فرمی از فلج دوره ای **هایپوکالمیک** همراه است.
- ✓ شایعترین **تظاهر قلبی** عروقی تاکی کاردی **سینوسی** است و اغلب با تپش قلب همراه است و بعضاً سبب تاکی کاردی سوپراونتیلولار میشود.
- ✓ افزایش cardiac output + نبض جهنده + پهن شدن فشار نبض + سوفل سیستولی آئورت و میتواند سبب بدتر شدن آنژین یا نارسایی قلبی در افراد مسن یا کسانی که بیماری قلبی دارند بشود.
- ✓ **فیبریلاسیون دهلیزی** در افراد بالای پنجاه سال شایعتر است.
- ✓ درمان تیروتوکسیکوز به تنهایی در نیمی از بیماران میتواند فیبریلاسیون دهلیزی را به ریتم سینوسی نرمال تبدیل کند، که مطرح کننده وجود بیماری قلبی زمینه ای در مابقی افراد است.
- ✓ **پوست اغلب گرم و مرطوب** است و بیمار ممکن است از تعریق و **عدم تحمل به گرما** شاکی باشد.
- ✓ **اریتم کف دست**، **انیکولیز** و بصورت کمتر شایع **خارش**، کپیر و هایپرپیگمانتاسیون منتشر ممکن است رخ بدهد.

- ✓ موها ممکن است نازک شوند و **آلوپسی منتشر** تا ۴۰٪ از بیماران ممکن است رخ بدهد و ماه ها بعد از بازگشت به یوتیروئیدی ممکن است باقی بماند.
- ✓ افزایش دفعات دفع مدفوع، اغلب **اسهال** و بعضاً **استئاتوره** خفیف.
- ✓ زنان اغلب **الیگومنوره** یا **آمنوره** را تجربه میکنند و در مردها **اختلال عملکرد جنسی** و ندرتاً ژنیکوماستی پیدا میکنند.
- ✓ در تیروتوکسیکوز طول کشیده **استئوپنی** دیده میشود و هیپرکلسمی خفیف تا ۲۰٪ از بیماران اتفاق میافتد اما **هایپرکلسیوری شایعتر است**.
- ✓ افزایش اندکی در ریسک شکستگی در بیمارانی که سابقه تیروتوکسیکوز داشته اند وجود دارد.

□ در **گریوز**، تیروئید اغلب بصورت منتشر دو تا سه برابر بزرگ میشود. قوام آن سفت است اما ندولار نیست. ممکن است تریل یا برویی سمع شود که بهتر از همه در حاشیه جانبی تحتانی لوب های تیروئید بعلت افزایش عروق و جریان خون هایپرینامیک سمع میشود.

❖ **رتراکشن پلک**، سبب ظاهر خیره میشود که ممکن است در هر علتی از تیروتوکسیکوز دیده شود و ناشی از بیش فعالی سیستم سمپاتیک است.

❖ بیماری گریوز با علائم چشمی اختصاصی همراه است که به آن **افتالموپاتی گریوز** گفته میشود نام دیگر این حالت افتالموپاتی تیروئیدی است زیرا در غیاب هایپر تیروئیدی نیز در ۱۰٪ از بیماران رخ میدهد که اغلب این افراد **هایپوتیروئیدی** اتوایمیون یا آنتی بادی های تیروئیدی دارند.

❖ شروع افتالموپاتی گریوز اغلب در سال اول قبل از تشخیص تیروتوکسیکوز در ۷۵٪ از بیماران رخ میدهد اما گاهی میتواند قبل یا بعد از چندین سال از تیروتوکسیکوز رخ بدهد و در برخی بیماران افتالموپاتی یوتیروئید رخ میدهد.

✓ برخی بیماران گریوز شواهد اندکی از افتالموپاتی دارند که در بیشتر بیماران با سونوگرافی یا سی تی اسکن اوربیت یافت میشود.

✓ علائم یک طرفه در ۱۰٪ از بیماران ممکن است رخ بدهد.

✓ اولین تظاهر افتالموپاتی معمولاً با احساس ناراحتی در چشم و افزایش اشک ریزش مشخص میشود.

✓ در حدود یک سوم بیماران پروپتوز دارند که بهتر از همه با شناسایی اسکلا بین حاشیه تحتانی عنیه و پلک تحتانی وقتی چشم در حالت مستقیم قرار دارد، صورت میگیرد.

✓ در ۱۰-۱۵٪ از بیماران تورم عضلات شدید است و میتواند در زمان نگاه کردن به بالا و طرفین، **دوبینی** ایجاد کند.

- ✓ **جدی ترین عارضه**، تحت فشار قرار گرفتن عصب اپتیک در راس اوربیت است که سبب ادم پایی، نقص میدان بینایی در قسمت های محیطی شده و اگر درمان نشود سبب نابینایی دائمی میشود.
- سیستم امتیاز دهای NO SPECS برای بررسی **افتالموپاتی** است:

۰: هیچ علائم و نشانه ای ندارد

۱: فقط در معاینه علائم دارد sign (رتراکشن پلک و تاخیر پلک)، ولی خودش شکایتی ندارد symptome

۲: درگیری نسج نرم (ادم اطراف چشم)

۳: پروپتوز بیش از ۲۲ میلی متر

۴: درگیری عضلات خارج چشمی (دو بینی)

۵: درگیری قرنیه

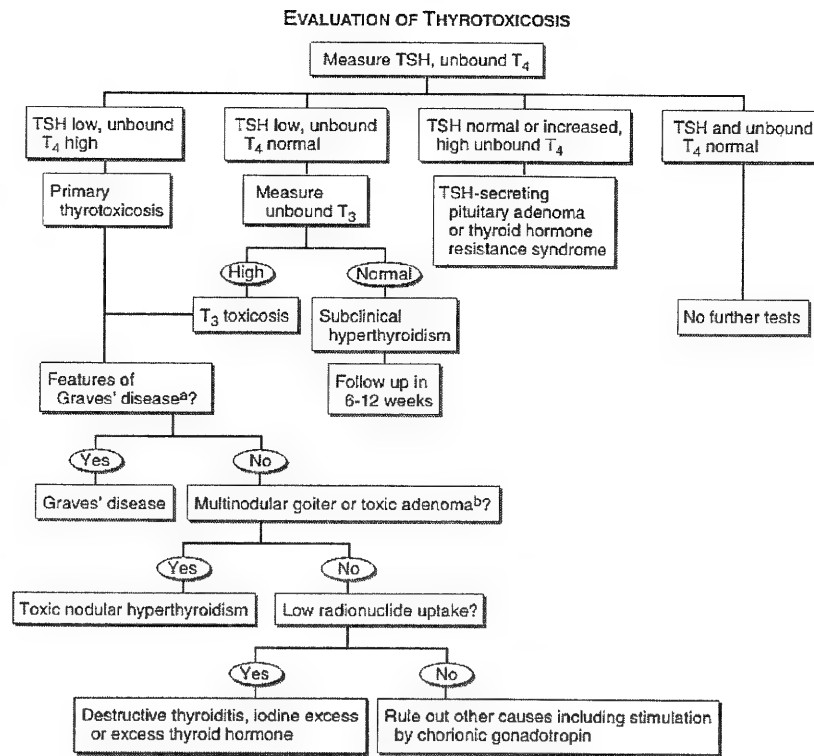
۶: کاهش بینایی

- ✓ سیستم NO SPECS برای توصیف کامل بیماری چشمی کافی نیست و بیماران الزاماً از یک مرحله به مرحله دیگر نمیروند لذا سیستم های دیگر نمره دهی (مثلاً سیستم EUGOGO) که میزان فعالیت بیماری را مشخص میکنند، برای پایش و اهداف درمانی **ارجح** هستند.
- وقتی بیماری گریوز چشمی **فعال** و **شدید** است، **ارجاع به چشم پزشک** اندیکاسیون دارد .

□ **درموپاتی تیروئیدی :**

- ✓ در کمتر از ۵٪ بیماران گریوز رخ میدهد و تقریباً همیشه با افتالموپاتی متوسط تا شدید همراهی دارد.
- ✓ اگرچه بیشتر از همه در سطح قدامی جانبی اندام تحتانی رخ میدهد (نام دیگر میگزدم پره تیبا)، تغییرات پوستی میتواند در هر جای بخصوص بعد از ضربه رخ بدهد.
- ✓ ضایعه تبیک یک پلاک اندوره و غیرالتهابی به رنگ صورتی پررنگ یا بنفش است و ظاهر پوست پرتفالی دارد.
- ✓ درگیری **ندولار** ممکن است رخ بدهد و خیلی بندرت ممکن است کل اندام تحتانی و پا را درگیر کرده و الفتیازیس را تقلید کند.
- ✓ **آکروپاتی تیروئیدی** به ایجاد **کلاینگ** در کمتر از ۱٪ از بیماران گریوز اشاره دارد و به شدت با **درموپاتی تیروئید** در ارتباط است
- ❖ در غیاب وجود درگیری همزمان پوست و چشم، باید به دنبال سایر علل کلاینگ در بیمار گریوز باشیم (بررسی قفسه سینه)

بررسی آزمایشگاهی :



- ✓ در بیماری گریوز TSH ساپرس است و میزان توتال + آزاد هورمون های تیروئیدی افزایش می یابد.
- ❖ در ۲-۵٪ از بیماران (که در مناطق کمبود ید بیشتر این حالت دیده میشه) فقط T₃ افزایش پیدا میکند و T₄ نرمال است. (T₃ **توکسیکوز**).
- ❖ در **T₄ توکسیکوز**، میزان T₄ آزاد و توتال بالا است و T₃ نرمال است و گاهی وقتی که هایپرتیروئیدی ناشی از مصرف ید بیش از حد ایجاد شده، دیده میشود.
- ❖ اندازه گیری آنتی بادی TPO یا TBII ممکن است زمانی که تشخیص از نظر بالینی نامشخص است کمک کننده باشد اما بصورت روتین نیازی نیست.
- ❖ سایر اختلالات آزمایشگاهی: افزایش بیلی روبین + آنزیم های کبدی + فریتین + آنمی میکروسیتیک و ترومبوسیتوپنی.

تشخیص های افتراقی :

- ✓ تشخیص گریوز : بیماری که تیروتوکسیکوز از نظر بیوشیمیایی اثبات شده است + در لمس گواتر منتشر+افتالموپاتی + اغلب شرح حال شخصی یا فامیلی از بیماری اتوایمیون دارند، مسجل است.
- ✓ برای بیمارانی که تیروتوکسیکوز دارند ولی این تظاهرات بالینی را ندارند، اسکن رادیونوکلئوتید (تکنسیموم ۹۹/ید ۱۲۳/ید ۱۳۱) انجام میشه.
- ✓ اندازه گیری TRAb نیز میتواند برای تشخیص استفاده شود
- ✓ سونوگرافی کالر داپلر میتواند بین هایپرتیروئیدیسم (با افزایش جریان خون) و تیروئیدیت تخریبی افتراق قائل شود.
- ✓ در هایپرتیروئیدی ثانویه بعلت تومور هیپوفیزی مترشحه TSH نیز گواتر منتشر وجود دارد.
- ❖ تشخیص تیروتوکسیکوز با TSH و T4 آزاد و T3 نرمال رد میشود. همچنین TSH نرمال بیماری گریوز را بعنوان علتی برای گواتر منتشر رد میکند.

سیر بالینی :

- ✓ برخی بیماران با گریوز خفیف بهبود خودبخودی پیدا میکنند.
- ✓ بندرت ممکن است بین هایپو و هایپرتیروئیدی بعلت تغییر فعالیت آنتی بادی های TSH-R نوسان داشته باشد.
- ✓ در حدود ۱۵٪ از بیماران که به رمیشن میروند، ۱۰-۱۵ سال بعد بعلت پروسه اتوایمیون تخریبی هایپوتیروئیدی رخ میدهد.
- ✓ سیر بالینی افتالموپاتی از سیر بیماری تیروئیدی تبعیت نمی کند .
- ✓ افتالموپاتی اغلب در طی ۳-۶ ماه اول بدتر میشود و در طی ۱۲-۱۸ ماه بعدی ثابت میشود و سپس بهبود خودبخودی می یابد (بخصوص تغییرات نسج نرم). اگرچه در ۵٪ از بیماران سیر بالینی برق آسا است و در صورت تحت فشار بودن عصب اپتیک یا زخم قرنیه، نیاز به مداخله در فاز حاد وجود دارد(اندیکاسیون های مداخله فوری جراحی چشم).

- ✓ دیپلویی ممکن است در اواخر بیماری بعلت فیروز عضلات خارج چشمی ایجاد شود.
- ✓ ید رادیواکتیو در درصد اندکی از بیماران (بخصوص سیگاری ها) بیماری چشمی را بدتر میکند.
- ✓ درموپاتی تیروئید اگر رخ بدهد، معمولاً ۱-۲ سال بعد از بروز گریوز ایجاد میشود و بهبود خودبخودی می یابد.

درمان هیپر تیروئیدی:

- ✓ داروهای ضد تیروئید / ید رادیواکتیو (131I) / تیروئیدکتومی درمانهای اصلی هستند.
- ✓ پروپیل تیوراسیل (PTU) و متی مازول داروهای اصلی هستند که عملکرد آنزیم TPO را مهار میکنند و سبب کاهش اکسیداسیون و ارگانیفیکیشن ید میشوند (تولیدهورمون ها کم میشه)
- ✓ این داروها سبب کاهش آنتی بادی های تیروئید از طریق مکانیسم ناشناخته ای میشوند .
- ❖ پروپیل تیوراسیل تبدیل T4 به T3 را مهار میکند. اگرچه این اثر سودبخشی کمی دارد، بجز موارد تیروتوکسیکوز شدید، و نیمه عمر آن (۹۰ دقیقه) در مقایسه با متی مازول (۶ ساعت) کوتاه است.
- ❖ بعلت سمیت کبدی پروپیل تیوراسیل اندیکاسیون های استفاده از آن: ۱- تریمستر اول حاملگی ۲- درمان طوفان تیروئیدی ۳- بیماران با عوارض جانبی خفیف متی مازول ✓ در صورت استفاده از پروپیل تیوراسیل بررسی عملکرد کبدی توصیه میشود.
- ۱- دوز شروع متی مازول ۱۰-۲۰ میلی گرم هر ۸ ساعت یا هر ۱۲ ساعت است اما بعد از بازگشتن به وضعیت یوتیروئید میتوان یکبار در روز نیز استفاده کرد. (دوز نگهدارنده ۱۰-۲۵ میلیگرم روزانه)
- ۲- پروپیل تیوراسیل معمولاً با دوز ۱۰۰-۲۰۰ میلی گرم هر ۶ تا ۸ ساعت شروع شده و در کل دوره دوزهای منقسم داده میشود (دوز نگهدارنده ۱۰۰-۵۰ میلیگرم روزانه)
- ۳- در مناطق کمبود ید، دوزهای کمتری از دارو نیاز است.
- ۴- با بهبود تیروتوکسیکوز دوز شروع داروی ضد تیروئید را میتوان به تدریج کم کرد (روش تیتراسیون) یا روش کمتر شایع این است که می توانیم دوز های بالا را همراه با مکمل لووتیروکسین (رژیم بلوک جایگزینی) برای جلوگیری از هایپوتیروئیدی تجویز کرد. رژیم های تیتراسیون ارجح هستند زیرا دوز داروی ضد تیروئید کمتر است و میتوان پاسخ به درمان را بررسی کرد.
- ❖ تست تیروئید و تظاهرات بالینی ۴-۶ هفته بعد از شروع درمان می بایست ارزیابی شود و دوز دارو براساس سطح T4 آزاد تنظیم شود و وقتی که TSH هم نرمال شد، می توان از سطح TSH برای فالوآپ درمان استفاده کرد.
- ✓ اکثر بیماران تا ۶-۸ هفته بعد از شروع درمان یوتیروئید نمی شوند. سطح TSH ممکن است تا چندین ماه ساپرس بماند و بنابراین معیار حساسی برای پاسخ به درمان نیست.
- ✓ در رژیم بلوک-جایگزینی دوز شروع اولیه ثابت نگه داشته می شود و دوز لووتیروکسین جهت حفظ T4 آزاد در محدوده نرمال تنظیم میشود و وقتی که TSH هم نرمال شد، می توان از سطح TSH برای فالوآپ درمان استفاده کرد.

✓ بیشترین میزان رمیشن طی ۱۲-۱۸ ماه از شروع رژیم تیتراسیون ایجاد میشود و در بیمارانی که سطح TRAb منفی می شود بیشتر است.

□ احتمال عود:

✓ بیماران جوانتر، مردها، سیگاری ها و بیماران با سابقه آلرژی، هایپرتیروئیدی شدید یا گواتر بزرگ، با قطع درمان احتمال عودشان بیشتر است.

✓ همه بیماران در طی سال اول بعد از درمان و سپس سالانه باید از نظر عود بررسی شوند.

عوارض جانبی مینور داروهای ضد تیروئیدی:

✓ راش، کهیر، تب و آرترالژی

✓ ممکن است بصورت خود بخودی یا بعد از تغییر به داروی ضد تیروئیدی دیگر بهبود یابند.

✓ راش ممکن است به آنتی هیستامین پاسخ بدهد.

عوارض جانبی نادر اما مازور شامل:

✓ هپاتیت (بخصوص با پروپیل تیوراسیل ایجاد میشود و در کودکان نباید استفاده شود)

✓ کلستاز (متی مازول و کربی مازول)

✓ واسکولیت

✓ مهمتر از همه آگرانولوسیتوز است.

❖ قطع داروی ضد تیروئید ضروری است و اگر بیمار دچار عوارض مازور شود، نباید مجدد آغاز گردد.

❖ علائم آگرانولوسیتوز احتمالی باید به بیمار توضیح داده شود (شامل گلودرد، تب و زخم دهان) و درمان باید قطع شده و CBC برای رد آگرانولوسیتوز انجام شود.

✓ بررسی CBC بصورت پیش گیرانه ارزشی ندارد زیرا ایجاد آگرانولوسیتوز ایدیوسنکراتیک و ناگهانی است.

سایر درمانها:

۱- پروپرانولول (۴۰-۲۰ میلی گرم هر ۶ ساعت) یا یک بتا-۱ بلاکر انتخابی طولانی اثر مثل آتنولول

برای کنترل علائم آدرنرژیک /بتابلاکرها همچنین در بیماران با فلج دوره ای تیروتوکسیک مفید هستند.

- ✓ مشاوره با کاردیولوژیست + درمان آنتی کواگولان با وارفارین در تمامی بیماران با **فیبریلاسیون دهلیزی** لازم است. بهبود خودبخودی به ریتم سینوسی اغلب رخ میدهد و درمان طولانی مدت با آنتی کواگولان اغلب نیاز نیست.
- ✓ **در بیماران تیروتوکسیک نیاز به کاهش دوز وارفارین وجود دارد. اگر دیگوکسین استفاده شود باید در فاز تیروتوکسیک دوز آن افزایش داده شود.**

۲- ید رادیواکتیو :

- ✓ بعنوان درمان اصلی بعد از عود بدنبال یک دوره داروی ضد تیروئیدی استفاده میشود (سنین بالا- اگر گواتر بزرگ نداشته باشند - تمایل به جراحی نداشته باشند).
- ✓ در تمام موارد حداقل به مدت یک ماه قبل از شروع ید رادیواکتیو، باید داروی ضد تیروئید مثل متی مازول بدهیم تا خطر کریز تیروتوکسیکوز بدنبال ید رادیواکتیو کم شود.
- ✓ در بیماران مسن و کسانی که بیماری قلبی دارند باید متی مازول + بتابلوک قبل از ید بدهیم.
- کاری مازول یا متی مازول باید ۲-۳ روز قبل از تجویز ید رادیواکتیو قطع شود تا برداشت ید به حداکثر برسد و بعدش معمولاً نیاز نیست مگر (افراد پیر + سابقه بیماری قلبی + کسانی که همچنان علائم پرکاری ادامه داشته باشد) که باید ۳-۷ روز بعد از ید رادیواکتیو مجدداً داروها را شروع کنیم و مدتی ادامه دهیم.
- ❖ اگر پروپیل تیوراسیل می گیرد باید به مدت طولانی تری قبل از تجویز ید رادیواکتیو قطع شود یا به دوز بالاتری از ید نیاز خواهد بود.
- ✓ برخی بیماران بعد از یک دوز ید رادیواکتیو عود میکنند که اگر تا ۶ ماه بعد از درمان با ید همچنان هیپرتیروئیدی ادامه یابد **اندیکاسیون دانه مجددا ید بدهیم**.
- ✓ اکثر پزشکان به دوزهای بالاتر ید تمایل دارند که هدف تخریب تیروئید باشد (نه رسیدن به یوتیروئیدی) و بعدش لووتیروکسین بدهیم و اکثر بیماران نهایتاً طی ۵-۱۰ سال هایپوتیروئید میشوند.
- ✓ برخی مراقبت ها در چند روز اول بعد از دریافت ید رادیواکتیو ضروری هستند. بصورت کلی بیماران باید از تماس نزدیک و طولانی با بچه ها و زنان باردار به مدت ۵-۷ روز اجتناب کنند زیرا احتمال انتقال ایزوتوپ های باقیمانده و پرتو از غده تیروئید به آنها وجود دارد.
- ✓ بندرت ممکن است درد خفیف بعلت از تیروئیدیت ناشی از رادیاسیون ۱-۲ هفته بعد از درمان ایجاد شود.
- ✓ علائم هایپرتیروئیدی ممکن است تا ۲-۳ ماه بعد از ید رادیواکتیو باقی بماند. به همین دلیل پتابلاکر و داروی های ضد تیروئید ممکن است برای کنترل علائم در این فاز نیاز باشند.

✓ ریسک **هایپوتیروئیدی بعد از ید رادیواکتیو** بستگی به دوز دارد اما حداقل ۱۰-۲۰٪ در طی سال اول و ۵٪ در هر سال بعد از آن رخ می‌دهد. پس بررسی در سال اول و سپس سالانه نیاز است.

بارداری و شیردهی **کنترل اندیکاسیون مطلق ید رادیواکتیو** هستند اما بیماران می‌توانند بطور ایمن ۶ ماه بعد از درمان باردار شوند.

□ وجود **افتالموپاتی بخصوص در سیگاری ها** نیاز به احتیاط دارد چون بدنبال دریافت ید خطر تشدید بیماری وجود دارد در این افراد باید پردنیزولون با دوز ۳۰ میلی گرم روزانه در زمان درمان با ید رادیواکتیو بدهیم و سپس قطع تدریجی آن طی ۶-۸ هفته ممکن است از بدتر شدن افتالموپاتی جلوگیری کند **اما بطور کلی از ید رادیواکتیو در کسانی که بیماری متوسط تا شدید فعال چشمی دارند می بایست پرهیز شود.**

□ **ریسک کلی کنسر** بعد از درمان با ید رادیواکتیو در بالغین افزایش پیدا نمی کند. اگرچه برخی پزشکان در کودکان و نوجوانان از ید رادیواکتیو استفاده نمیکنند اما مطالعات پیشنهاد می کنند که میتوان از ید رادیواکتیو در کودکان با اطمینان استفاده کرد.

□ تیروئیدگتومی توتال / ساب توتال:

✓ بدنبال عود بعد از داروهای ضد تیروئید (در افراد جوان - کسانی که جراحی را به ید رادیواکتیو ترجیح می دهند بخصوص وقتی گواتر بزرگ است)

❖ کنترل دقیق تیروتوکسیکوز با داروهای ضد تیروئید (باید تقریباً یوتیروئید بشه و علائم نداشته باشه)

و سپس تجویز **پتاسیم یدید** (۱-۲ قطره از SSKI سه بار در روز به مدت ده روز) قبل از جراحی برای جلوگیری از کریز تیروتوکسیک و کاهش عروق غده لازم است.

✓ اصلی ترین **عوارض عمل جراحی**: خونریزی، ادم حنجره، هایپوپاراتیروئیدی و آسیب به عصب ریکارنت لارنجیال است و وقتی که جراحی توسط یک جراح با تجربه انجام شود احتمال آن کم میشود.

✓ میزان عود کمتر از ۲٪ بوده است (کمتر از ید) اما میزان هایپوتیروئیدی مشابه درمان با ید است.

□ در **دوران بارداری** خط اول دارو درمانی است:

✓ سه ماهه اول PTU ارجح است و حتی بهتر است تا هفته ۱۴-۱۶ ادامه دهیم و بعدش متی مازول بدهیم (هرچند جایی دیگه کتاب گفته فقط در ۳ ماهه اول بدیم و بعد تبدلش کنیم).

✓ عوارض جنینی متی مازول شامل آپلازی پوست و سایر نواقص مثل آترزی کوآن و فیسچول تراشه به مری بوده است.

□ چون اثرات تراتوژن در برخی موارد دیده شده توصیه می‌شود در خانمی که گریوز دارد و به تازگی باردار شده است و با دوز کم متی مازول (کمتر از ۵-۱۰ میلی گرم در روز) یا (کمتر از ۵۰-۱۰۰ میلی PTU) یوتیروئید بوده است، مجدداً بررسی تست‌های تیروئید، تاریخچه بیماری، ساینز گواتر، طول مدت درمان و اندازه‌گیری TRAb، انجام شود و اگر نرمال بودن درمان قطع گردد.

✓ چون این داروها از جفت عبور میکنند، اگر سطح دارو در بدن مادر زیاد باشد در جنین سبب هایپوتیروئیدی و گواتر میشوند.

❖ تنظیم دوز داروهای ضد تیروئید باید به گونه‌ای باشد که سطح **T4 آزاد** دقیقاً در محدوده نرمال یا بالای آن برای هر ۳ ماهه بارداری قرار گیرد.

❖ بعد از قطع دارو، پایش دقیق تست‌های عملکرد تیروئید مادر ضروری است.

□ در زنانی که ریسک بالای بروز تیروتوکسیکوز با قطع داروها وجود دارد (**گواتر بزرگ، نیاز به دوزهای بالای داروی ضد تیروئید**) درمان در صورت ضرورت ادامه یابد و در تریمستر اول PTU تجویز شود.

✓ بعثت احتمال هپاتوتوکسیسیته، پروپیل تیوراسیل باید محدود به تریمستر اول باشد و مجدداً درمان به متی مازول (یا کاربی مازول) با نسبت هر ۱۵-۲۰ میلی گرم PTU معادل ۱ میلی گرم متی مازول، تغییر کند.

✓ اغلب امکان قطع دارو در تریمستر آخر وجود دارد چون TSIs در حاملگی کاهش می‌یابند. بنابراین در ۳ ماهه آخر باید سطح آنتی بادی چک شود و اگر سه برابر بالاتر از نرمال باشند ممکن است باعث تیروتوکسیکوز جنینی شوند و نباید درمان قطع شود.

تیروتوکسیکوز جنینی :

✓ رشد کم داخل رحمی، ضربان قلب جنین بیش از ۱۶۰ ضربه در دقیقه، افزایش سن استخوانی، گواتر جنین و سطح بالای TSI مادری بعد از هفته ۲۶ ممکن است پیش‌گویی کننده این عارضه باشد.

✓ متی مازول و کاربی مازول در نوزاد نیز می‌توان استفاده کرد (PTU ممنوع) و ۱-۳ ماه بعد از زایمان تا زمانی که آنتی بادی‌های مادری از گردش خون نوزاد پاک شوند، استفاده میشوند.

پس از زایمان:

✓ دوره نفاسی زمانی است که خطر بالای عود گریوز وجود دارد.

✓ شیردهی با دوزهای پایین داروی ضد تیروئیدی بی‌خطر است.

✓ جراحی و ید رادیواکتیو فقط در مواد شدید و عود بیماری اندیکاسیون دارد.

گریز تیروتوکسیکوز یا طوفان تیروئیدی:

- ✓ تیروتوکسیکوز همراه با تب، دلریوم، تشنج، کوما، استفراغ، اسهال و زردی بروز می کند.
- ✓ مرگ و میر ناشی از نارسایی قلب، آریتمی یا هایپرترمی حتی با وجود درمان ۳۰٪ است.
- ✓ معمولاً بدنبال یک بیماری حاد ایجاد میشه:

سکته مغزی، عفونت، تروما، کتواسیدوز دیابتی، جراحی (بهخصوص بر روی تیروئید)، درمان با ید رادیواکتیو در بیماری که هایپر تیروئیدی درمان نشده یا درمان ناکافی انجام شده

درمان:

- ۱- **PTU** (۵۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم دوز لودینگ و سپس ۲۵۰ میلی گرم هر چهار ساعت) باید بصورت خوراکی یا از طریق NGT یا از طریق رکتوم تجویز شود. اثر مهاری دارو بر تبدیل T₄ به T₃ این دارو را به داروی ضد تیروئید انتخابی تبدیل کرده است. اگر در دسترس نباشد متی مازول با دوز بالا بدهیم.
- ۲- یک ساعت بعد از اولین دوز PTU، **یدید پتاسیم** (۵ قطره SSKI هر شش ساعت) برای بلوک کردن سنتز هورمون تیروئید از طریق پدیده ولف چایکوف تجویز میشود.
- ۳- **پروپرانولول** (۶۰-۸۰ میلی گرم خوراکی هر چهار ساعت یا ۲ میلی گرم وریدی هر ۴ ساعت) تجویز شود. اگرچه بلوک بتا آدرنرژیک دارد، دوزهای بالای پروپرانولول تبدیل محیطی T₄ به T₃ را نیز کاهش میدهد. اسمولول نیز میتواند استفاده شود.
- ۴- **گلوکوکورتیکوئیدها** (هیدروکورتیزون ۳۰۰ میلی گرم بولوس و سپس ۱۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت)
- ۵- **آنتی بیوتیک** اگر عفونت وجود دارد
- ۶- **کلسیرامین، خنک کردن، اکسیژن و مایعات وریدی**

درمان افتالموپاتی گریوز:

- ✓ تا زمانی که خفیف یا متوسط است هیچ درمانی نمیخواهد زیرا خودبخود بهبود می یابد.
- ✓ اقدامات کلی شامل کنترل دقیق سطح هورمون های تیروئیدی، قطع سیگار و توضیح سیر افتالموپاتی به بیمار است.
- ✓ احساس ناراحتی در چشم با قطره اشک مصنوعی، پمادهای چشمی با پایه پارافین، و استفاده از عینک تیره با قاب در اطراف بهبود می یابد.
- ✓ ادم پره اربیت ممکن است به خوابیدن در وضعیت نیمه نشسته و دیورتیک پاسخ بدهد.
- ✓ از مواجهه قرنیه با هوا در زمان خواب میتوان با استفاده از پچ یا چسب زدن به پلکها جلوگیری کرد.

- ✓ درجات خفیف دوبینی با منشورهای چسبیده به عینک اصلاح میشود.
- ✓ برخی سلنیوم ۱۰۰ میکروگرم دوبار در روز را توصیه میکنند.
- ✓ گاهی در موارد متوسط کورتون خوراکی تجویز می شود که اگر به درمان جواب ندهد یا بهر علت مجبور شویم کورتون را قطع کنیم (عوارض) ممکن است رادیوتراپی موثر باشد.

□ افتالموپاتی شدید با درگیری عصب اپتیک یا کموز که سبب آسیب قرنیه میشود یک اورژانس

است :

- ✓ درمان توسط افتالمولوژیست
- ✓ پالس وریدی متیل پردنیزولون (۵۰۰ میلی گرم متیل پردنیزولون یک بار در هفته به مدت ۶ هفته و سپس ۲۵۰ میلی گرم یکبار در هفته به مدت ۶ هفته)
- ✓ وقتی گلوکوکورتیکوئید بی اثر باشد، دکامپرشن اوربیت با برداشتن استخوان از هر کدام از دیواره های اوربیت انجام میشود و بنابراین سبب جابجایی بافت متورم خارج چشمی و چربی میشود. transantral route (مسیر مرکزی) ترجیح داده میشود زیرا نیاز به برش خارجی ندارد.
- ✓ زمانی که بیماری چشمی پایدار شد، جراحی برای از بین رفتن دیپلوی و اصلاح ظاهر نیاز است.
- ✓ رادیوتراپی خارج چشمی مورد استفاده قرار گرفته اما اثر بخشی این روش مشخص نیست.
- ✓ سایر داروهای سرکوب کننده ایمنی مثل ریتوکسی ماب اثر بخشی نشان داده اند اما نقش آنها هنوز اثبات نشده است.

درمان درموپاتی تیروئیدی :

- ✓ نیاز به درمان ندارد اما ممکن است مشکلات زیبایی یا اختلال در کفش پوشیدن ایجاد کند.
- ✓ برداشت جراحی اندیکاسیون ندارد.
- ✓ اگر درمان ضروری بود، گلوکوکورتیکوئید موضعی با قدرت بالا با پانسمان بسته درمان رایج است.
- ✓ اکثریتواید در برخی بیماران اثربخش بوده است.

□ آدنوم هیپوفیزی مترشحه TSH :

علت نادری برای تیروتوکسیکوز است . TSH نرمال یا افزایش یافته در بیماران هایپر تیروئید. گواتر منتشر و سطح بالای T4 و T3 دارد. ترکیب جراحی ، پرتودرمانی و اکثریتواید ممکن است برای نرمال کردن TSH نیاز باشد چون خیلی از این تومورها بزرگ هستند و در زمان تشخیص تهاجم موضعی دارند. از ید رادیواکتیو و داروهای ضد تیروئید برای کنترل تیروتوکسیکوز میتوان استفاده کرد.

تیروئیدیت های تخریبی (حاد-تحت حاد-SILENT)

- ✓ دوره کوتاهی از تیروتوکسیکوز بعلت آزاد سازی هورمون های تیروئیدی دارد.
- ✓ هایپرتیروئیدیسم واقعی وجود ندارد.
- ✓ سطح Tg افزایش می یابد و در اسکن کاهش جذب دارد.
- چند مورد که کاهش جذب در اسکن دارند:
- ۱- تیروئیدیت های تخریبی
- ۲- تیروتوکسیکوز ساختگی
- ۳- دریافت ید بیش از حد
- ۴- به ندرت بافت اکتوپیک تیروئید علی الخصوص تراتوم های تخمدانی (استروما اواری) و کارسینوم فولیکولر متاستاتیک عملکردی است.

تیروئیدیت حاد :

- ✓ تیروئیدیت حاد نادر است و به علت عفونت چرکی تیروئید است.
- ✓ در بچه ها و بالغین جوان شایعترین علت آن وجود سینوس پریفرم است که باقی مانده بن بست برونکیال چهارم است که اوروفارنکس را به تیروئید مرتبط میسازد.
- ✓ این سینوس ها اغلب در سمت چپ هستند.
- ✓ گواتر طول کشیده و بدخیمی تیروئید ریسک فاکتورهای افراد مسن است.
- **علائم:** درد تیروئید که اغلب به گلو و گوش ها انتشار دارد و یک گواتر کوچک و دردناک که ممکن است غیر قرینه باشد، تب، دیس فازی و اریتم در ناحیه تیروئید شایع است و علائم سیستمیک و لنفادنوپاتی وجود دارد.

تشخیص افتراقی: ۱- تیروئیدیت تحت حاد ۲- به ندرت تیروئیدیت مزمن هم ممکنه دردناک باشه
۳- خونریزی در کیست ۴- بدخیمی شامل لنفوم ۵- به ندرت تیروئیدیت ناشی از آمیودارون ۶- آمیلوئیدوز است.

- ✓ تظاهر ناگهانی و تظاهرات بالینی تیروئیدیت حاد بندرت باعث گمراهی تشخیصی میشود.
- ✓ ESR و WBC اغلب افزایش یافته اند اما **تست های عملکردی تیروئید نرمال هستند.**
- ✓ FNA نشان دهنده انفیلتراسیون گلبول های سفید چند هسته ای (نوتروفیل) است
- ✓ کشت میتواند ارگانیزم را مشخص کند.
- ✓ در بیماران ایمونوساپرس تیروئیدیت با قارچها، مایکوباکتریوم یا پنوموسیستیس میتواند رخ بدهد.
- ❖ درمان آنتی بیوتیکی بر اساس رنگ آمیزی گرم و سپس نتایج کشت از طریق **FNA** انجام میشود.

- ❖ در صورت وجود آبسه جراحی برای تخلیه نیاز است
- ❖ انسداد تراشه، سیتی سمی، آبسه رتروفارنکس، مدیاستینیت و ترومبوز ورید ژوگولار ممکن است تیروئیدیت حاد را عارضه دار کند اما با شروع سریع آنتی بیوتیک ناشایع هستند.

تیروئیدیت تحت حاد :

- ✓ نام های دیگر آن تیروئیدیت دوکورون، تیروئیدیت گرانولوماتوز یا تیروئیدیت وایرال است.
- ✓ بسیاری از ویروس ها نقش دارند شامل اوریون، کوکساکسی، آنفلانزا، آدنوویروس و اکوویروس اما شناسایی ویروس در یک بیمار اغلب ناموفق است و تاثیری در درمان ندارد.
- ✓ حداکثر شیوع در ۳۰-۵۰ سالگی است و زن ها سه برابر مردان مبتلا میشوند.

بصورت کارکتریستیک انفیلتراسیون التهابی تکه تکه و تخریب فولیکول های تیروئید همراه با سلول های چند هسته ای غول آسا داخل فولیکول ها دیده میشود. تغییرات فولیکولی به سمت تشکیل گرانولوم و فیبروز پیش میرود.

□ در فاز ابتدایی Tg بالا و افزایش T₄ و T₃ و سرکوب TSH دیده می شود و اسکن منفی (کمتر از ۵٪) است. نسبت T₄/T₃ در بیماری گریوز و پرکاری تیروئید کمتر از تیروئیدیت است چون که در پرکاری ها میزان T₃ بصورت نامتناسب افزایش یافته است. ESR بالا است و WBC ممکن است افزایش پیدا کرده باشد و آنتی بادی های تیروئید منفی هستند. اگر شک تشخیصی وجود داشته باشد، FNA ممکن است کمک کننده باشد بخصوص در درگیری یک طرفه برای افتراق از خونریزی داخل کیست یا نئوپلاسم کمک میکند.

□ بعد از چندین هفته فاز هایپوتیروئیدی رخ میدهد که با افزایش متوسط TSH و کاهش T₄ آزاد (و گاهی T₃) همراه است در این فاز برداشت ید رادیواکتیو در اسکن نرمال یا حتی کمی زیاد میشود.

□ در نهایت هورمون های تیروئیدی و TSH با از بین رفتن بیماری نرمال میشود.

تظاهرات بالینی :

- ✓ تیروئید بزرگ و دردناک که گاهی همراه با تب است
- ✓ ممکن است برخی تظاهرات تیروتوکسیکوز یا هایپوتیروئیدی بسته به فاز بیماری وجود داشته باشد.
- ✓ در برخی بیماران شروع بیماری حاد و شدید است و عامل زمینه ساز قبلی معلوم نیست.
- ✓ بیمار بصورت معمول از گلو درد شاکی است و معاینه یک گواتر کوچک شدیداً دردناک وجود دارد.

❖ معمولاً بهبودی کامل رخ میدهد اما در ۱۵٪ موارد ممکن است هایپوتیروئیدی دائمی شود بخصوص در کسانی که زمینه اتوایمیونیتی تیروئید دارند. دوره طول کشیده به مدت چندین ماه با یک یا چند بار عود ممکن است در درصد کمی از بیماران رخ بدهد.

درمان :

- ۱- آسپرین (۶۰۰ میلی هر ۴-۶ ساعت) یا NSAID برای کنترل علائم در بسیاری از بیماران کفایت میکند.
- ۲- اگر این درمان **کافی نباشد** یا بیمار **علائم قابل توجه موضعی** یا **سیستیک** داشته باشد، گلوکوکورتیکوئید **باید** داده شود.
- ۳- دوز معمول شروع ۱۵-۴۰ میلی گرم پردنیزولون بسته به شدت بیماری است.
- ۴- دوز بتدریج در طی ۶-۸ هفته در پاسخ به **بهبود در علائم و ESR** قطع میشود.
- ۵- اگر در زمان قطع گلوکوکورتیکوئید علائم **عود** کند، باید دوز افزایش داده شود و سپس بتدریج قطع میشود.
- ۶- عملکرد تیروئید هر ۲-۴ هفته با استفاده از اندازه گیری **TSH و T4 آزاد** پیگیری میشود.
- ۷- در صورت نیاز بتا بلوکر می دهیم.
- ۸- **داروی ضد تیروئید هیچ نقشی در درمان فاز تیروتوکسیک ندارد.**
- ۹- لووتیروکسین ممکن است در فاز هایپوتیروئیدی طول کشیده نیاز باشد و باید با **دوز اندک** (۵۰-۱۰۰ میکروگرم روزانه) داده شود تا ریکاوری به واسطه TSH رخ بدهد.

تیروئیدیت خاموش (silent):

- ✓ تیروئیدیت بدون درد یا خاموش در بیماران با اختلال اتوایمیون زمینه ای تیروئید رخ میدهد و سیری مشابه تیروئیدیت تحت حاد دارد.
- ✓ تا ۵٪ از زنان ۳-۶ ماه بعد از بارداری رخ میدهد و **تیروئیدیت پست پارتوم** نیز نامیده میشود.
- ✓ بیماران فاز **کوتاهی** از تیروتوکسیکوز دارند که ۲-۴ هفته طول میکشد و سپس فاز هایپوتیروئیدی به مدت ۴-۱۲ هفته ایجاد میشود و سپس بهبود می یابد.
- ✓ مثبت بودن آنتی TPO قبل از زایمان با این بیماری همراهی دارد
- ✓ در زنان مبتلا به دیابت نوع ۱ سه برابر شایعتر است.
- ✓ مانند تیروئیدیت تحت حاد، اسکن ید رادیواکتیو در ابتدا منفی است.
- ✓ **ESR** نرمال و آنتی TPO مثبت است (افتراق از تحت حاد)
- ✓ گلوکوکورتیکوئید در درمان تیروئیدیت خاموش اندیکاسیون ندارد.
- ✓ در علائم شدید تیروتوکسیکوز یک دوره کوتاه پروپرانولول ۲۰-۴۰ میلی گرم سه یا چهار بار در روز

- ✓ لووتیروکسین ممکن است در فاز هایپوتیروئیدی نیاز باشد و در طی ۶-۹ ماه که بهبودی حاصل میشود، می‌بایست قطع شود.
- ✓ پیگیری سالانه توصیه میشود زیرا درصدی از این بیماران هایپوتیروئیدی پایدار ایجاد میشود. این وضعیت ممکن است در حاملگی‌های بعدی عود کند.

تیروئیدیت ناشی از دارو:

- ✓ داروهای سایتوکین مثل $IFN-\alpha$ یا $IL-2$ یا مهارکننده تیروزین کیناز دریافت میکنند، ممکن است تیروئیدیت بدون درد پیدا کنند.
- ✓ $INF-\alpha$ بیشتر از همه در زنان با آنتی بادی TPO مثبت سبب تیروئیدیت بدون درد، هایپوتیروئیدی، بیماری گریوز میشود.

تیروئیدیت مزمن:

- ✓ شایعترین علت بالینی تیروئیدیت مزمن، تیروئیدیت هاشیموتو است
- تیروئیدیت ریدل:
- ✓ بیماری نادری است که در زنان میانسال دیده میشود
- ✓ بصورت یک گواتر بدون درد ظاهر میشود که با علائم موضعی بعلت فشار به مری، تراشه، وریدهای گردنی یا عصب ریکارنت لارنجیال همراه است.
- ✓ فیروز متراکم تیروئید که میتواند به خارج از کپسول غده تیروئید نیز کشیده شود.
- ✓ علی‌رغم تغییرات منتشر بافت شناسی، اختلال در عملکرد تیروئید ناشیاب است (تست‌ها نرماله)
- ✓ گواتر سخت، بدون درد، اغلب غیرقرینه و غیرمتحرک شک به بدخیمی را ایجاد میکند.
- ✓ تشخیص نیاز به بیوپسی دارد و FNA اغلب ناکافی است.
- ✓ درمان اغلب جراحی است که باعث بهبود علائم فشاری میشود (اندیکاسیون).
- ✓ تاموکسی فن نیز ممکن است سودبخش باشد.
- ✓ ارتباط بین تیروئیدیت ریدل و بیماری‌های مرتبط با $lgG4$ وجود دارد که سبب فیروز ایدیوپاتیک در سایر نواحی نیز میشود (رتروپریتون، مدیاستن، درخت صفراوی، ریه و اوربیت).

سندرم یوتیروئید بیمار (بیماری غیر تیروئیدی):

- ✓ هر بیماری شدید و حادی میتواند سبب اختلال در TSH و هورمون‌های تیروئیدی در غیاب وجود بیماری تیروئیدی زمینه‌ای باشد که اندازه‌گیری آنها گمراه‌کننده است.
- ✓ علت اصلی تغییرات هورمونی آزادسازی سایتوکین‌هایی نظیر $IL-6$ است.

□ فقط در صورتی که اختلال تیروئید قویاً مطرح باشد میتوان در بیماری حاد تست های تیروئید را چک کرد و در غیر این صورت از تست روتین باید پرهیز شود.

❖ **شایعترین الگوی هورمونی در SES** کاهش T_3 توتال و آزاد (**سندرم T_3 پایین**) با سطوح نرمال TSH و T_4 است که شدت افت T_3 با شدت بیماری ارتباط دارد.

❖ بیماران بسیار بدحال ممکن است کاهش دراماتیک در T_4 توتال و T_3 پیدا کنند (**سندرم T_4 پایین**).

❖ با کاهش پرفیوژن بافتی (شوگ)، عضلات و کبد نوع سه دیدیناز را بیان میکنند که منجر به افزایش متابولیسم T_4 و T_3 میشود (سطح اینها کم میشه) این شرایط با پیش آگهی بد همراه است.

❖ سطح TSH در افراد خیلی بدحال ممکن است کمتر از 0.1 mIU/L باشد بخصوص در کسانی که تحت درمان با دوپامین یا گلوکوکورتیکوئید هستند و در فاز ریکاوری SES به با بالاتر از 20 mIU/L برسد.

❖ **بیماری حاد کبدی** باعث **افزایش سطح توتال (T_3 و T_4 اما نه آزاد)** به دلیل **افزایش TBG** میشود. با پیشرفت به نارسایی کبد، سطح هورمونها کاهش می یابد.

❖ در **بیماری سایکولوژیک حاد** افزایش گذرا در سطح **T_4 توتال و آزاد**، معمولاً با سطح T_3 طبیعی، دیده می شود. TSH ممکن است در این بیماران به طور گذرا **کم، نرمال یا زیاد** باشد.

❖ در **مرحله اولیه عفونت HIV**، سطح **T_3 و T_4 بالا می رود**. سطح T_3 در مرحله ایدز کاهش می یابد، اما **TSH معمولاً طبیعی** باقی میماند.

❖ **بیماری کلیوی** غالباً با غلظت **T_3 کم** همراه است، اما **سطح rT_3 نرمال** است، به دلیل یک عامل ناشناخته که باعث افزایش برداشت rT_3 در کبد می شود.

تشخیص SES چالش برانگیز است. شرح حال قبلی بیماری تیروئیدی و تست های عملکرد تیروئید، بررسی شدت و زمان سیر بیماری حاد، بررسی داروهایی که میتوانند تست عملکرد تیروئید یا سطح هورمون تیروئیدی را تحت تاثیر قرار دهند و **اندازه گیری rT_3 به همراه سطح آزاد هورمون های تیروئیدی و TSH** کمک کننده است.

تشخیص SES اغلب فرضی است و بازگشت تست ها به حالت نرمال بعد از بهبودی تشخیص را تایید میکند. درمان SES با هورمون های تیروئیدی (T_4 یا T_3) مورد بحث است اما بیشتر صاحب نظران توصیه بر پایش تست های تیروئیدی بعد از بهبودی بدون تجویز هورمون تیروئیدی میکنند **مگر آنکه سابقه یا شواهد بالینی از هایپوتیروئیدی وجود داشته باشد (اندیکاسیون)**

اثر آمیودارون بر تیروئید :

- ✓ آمیودارون از نظر ساختمانی شبیه به هورمون تیروئید است .
- ✓ دوز های معمول آمیودارون (۲۰۰ میلی گرم روزانه) با دوز بالایی از ید همراه است و سبب افزایش چهار برابری در سطح ید پلاسما و ادرار میشود.
- ✓ آمیودارون در بافت چربی ذخیره میشود، و سطوح بالای ید بیش از ۶ ماه بعد از قطع دارو در بدن باقی میماند.

✓ آمیودارون فعالیت آنزیم دیدیناز را مهار میکند

□ آمیودارون اثرات زیر را بر تیروئید دارد :

- A. ساپرس کردن حاد و گذاری عملکرد تیروئید
- B. در بیمارانی که مستعد به اثر مهاری دوز های بالای ید هستند مثلاً افرادی که شواهد اتوایمیون دارند سبب هایپوتیروئیدی میشود
- C. ممکن است تیروتوکسیکوز در اثر آمیودارون ایجاد شود چون مقدار زیادی ید دارد تولید هورمونهای تیروئیدی موقتاً زیاد میشه (پدیده Jod-Basedow) رخ میدهد و اگر شخص بیماری تیروئیدی زمینه ای مثل گواتر مولتی ندولر یا بیماری گریوز داشته سبب تشدید میشه و گاهی هم ممکنه شرایط مشابه تیروئیدیت ایجاد کنه.

□ در شروع درمان با آمیودارون **کاهش گذرا در سطح T4** دیده میشود بلافاصله بعد از آن، اکثر افراد از این اثر مهاری فرار میکنند (**اثر ولف چایکوف**) این وقایع منجر به بروز این الگو میشود :

افزایش T4، کاهش T3، افزایش rT3 و افزایش گذرای TSH (تا 20 mIU/L).

- سطح TSH در طی ۱-۳ ماه نرمال میشود یا کمی ساپرس می شود.
- در افرادی که تحت درمان با آمیودارون هستند و در کشورهایی که میزان دریافت ید کافی است، زندگی میکنند هیپوتیروئیدی بیشتر است و برعکس در مناطق کمبود ید تیروتوکسیکوز بیشتر دیده میشه!
- ❖ هایپوتیروئیدی ناشی از آمیودارون در زنان و افرادی که آنتی بادی TPO دارند بیشتر است.
- معمولاً نیازی نیست که به دلیل این عارضه آمیودارون را قطع کنیم چون میتوان از لووتیروکسین برای نرمال کردن عملکرد تیروئید استفاده کرد. (**پس اگر سطح TSH حین درمان آمیودارون بالا بود باید لووتیروکسین شروع کنیم و هدف نرمال کردن TSH است و از سطح TSH برای مانیتورینگ باید استفاده کرد چون سطح T4 اغلب بالا است**).

❑ درمان تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارون (AIT):

✓ دو نوع اصلی از AIT وجود دارد:

- ۱- نوع یک با اختلال تیروئیدی (غالباً بیماری گریوز یا گواتر ندولار) همراه است (پدیده جاد باز دو).
 - ۲- نوع دو در افرادی رخ می‌دهد که هیچ اختلال تیروئیدی اولیه ندارند و تیروتوکسیکوز ناشی از فعال شدن لیزوزوم ها توسط دارو است که منجر به تیروئیدیت تخریبی شده و تجمع هیستوسیت ها در تیروئید میشود که با افزایش دوز تجمعی آمیودارون بروز آن بیشتر میشود.
- ✓ فرم خفیف AIT نوع دو میتواند خودبخودی بهبود یابد یا اینکه گاهی منجر به هایپوتیروئیدیسم شود.

✓ سونوگرافی کالر داپلر نشان دهنده افزایش عروق در نوع یک AIT است اما در نوع دو کاهش عروق وجود دارد.

❖ اسکن تیروئید در این شرایط منفی است چون مقدار زیادی ید مصرف شده اما اگر اسکن نرمال یا افزایش یافته باشد به نفع AIT نوع یک است (چون بیماری زمینه ای مثل گریوز دارند)

❑ در AIT دارو در صورت امکان باید قطع شود اگرچه بعلت بیماری قلبی زمینه ای عملی نیست! البته قطع آمیودارون اثر سریع ندارد زیرا در بدن ذخیره میشود و نیمه عمر آن طولانی است.

❑ دوزهای بالای داروی ضد تیروئید در نوع یک AIT استفاده می شود اما اغلب بی تاثیر است.

❑ پتاسیم پرکلرات با دوز ۲۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت برای کاهش محتوای ید تیروئید استفاده شده است. عارضه آن آگرانولوسیتوز است.

❑ گلوکوکورتیکوئید اثر کمی در نوع دو AIT دارد.

❑ لیتیوم آزاد سازی هورمون تیروئید را بلاک میکند و کمی اثربخشی دارد.

❑ تیروئیدکتومی ساب توتال به سرعت هورمون تیروئیدی را کاهش میدهد و ممکن است

موثرترین راه حل طولانی مدت در بیمارانی باشد که میتوانند جراحی را تحمل کنند.

بیماری های ندولار تیروئید و کنسر تیروئید

گواتر

- ✓ به بزرگی غده تیروئید گفته میشود
- ✓ **کمبود ید** با کاهش تولید هورمون تیروئیدی همراه است که منجر به افزایش TSH میشود که سبب رشد غده تیروئید میشود.
- ✓ در **بیماری گریوز**، گواتر ناشی از آنتی بادی های تحریک کننده TSH-R است.
- ✓ گواتر ناشی از **هاشیموتو** بعلت نقائص اکتسابی در سنتز هورمون است که منجر به افزایش سطح TSH و افزایش رشد آن می شود. انفیلتراسیون لنفوسیت و فاکتورهای رشد سیستم ایمنی نیز منجر به بزرگی تیروئید در تیروئیدیت هاشیموتو می شود.
- ✓ بیماری های ندولار تیروئید مثل گواتر مولتی ندولار که عمده بافت نرمال تیروئید با ندول جایگزین شده است و در نواحی کمبود مرزی ید شایعتر است. یا غده تیروئید ممکن است از نظر سائز نرمال باشد و حاوی ندول های مجزا باشد.
- ❖ از آنجایی که درمان گواتر بستگی به اتیولوژی آن دارد، شناسایی بزرگی تیروئید در معاینه فیزیکی نیاز به بررسی فوری علل آن دارد.

گواتر غیر سمی منتشر (ساده):

- ✓ بزرگی منتشر تیروئید بدون وجود ندول و بدون هایپرتیروئیدی
- ✓ بصورت جهانی گواتر منتشر ناشی از کمبود ید است و به آن گواتر اندمیک نیز گفته میشود
- ✓ در مناطق غیراندمیک، گواتر اسپورادیک رخ میدهد که علت آن اغلب نامعلوم است.
- ✓ بزرگی تیروئید در نوجوانان گاهی گواتر نوجوانان نامیده میشود.
- ✓ بطور کلی گواتر در زنها شایعتر است .
- در مناطق کمبود ید بزرگی تیروئید بصورت جبرانی برای به دام انداختن ید و تولید کافی هورمون است. سطح TSH اغلب نرمال است یا کمی افزایش یافته است .

تظاهرات بالینی و تشخیص:

- ✓ بیشتر موارد بدون علامت هستند.
- ✓ در معاینه گواتر منتشر، متقارن، بدون درد، عموماً نرم است و ندول قابل لمس ندارد.
- ✓ گواتر به عنوان یک لوب جانبی با حجمی بیشتر از انگشت شست فرد مورد بررسی تعریف می شود.
- در سونوگرافی، حجم کل تیروئید بیش از ۳۰ میلی لیتر غیر طبیعی است.

✓ اگر تیروئید به طور قابل توجهی بزرگ شده باشد، می تواند باعث فشار به تراشه یا مری شود. این ویژگی ها، در غیاب بیماری ندولار و فیروز غیر معمول است.

□ **گواتر ساب استرنال** ممکن است ورودی قفسه سینه را ببندد. علامت پمپرتون مثبت است اندازه گیری جریان تنفسی (اسپیرومتری) و CT یا MRI باید برای بررسی گواتر ساب استرنال در بیماران دارای علائم یا نشانه های انسداد استفاده شود.

❖ **آزمایشات تیروئید در کلیه بیماران مبتلا به گواتر باید انجام شود که اغلب نرمال است ولی**

گاهی T_4 توتال پایین، با T_3 و TSH نرمال دیده میشه، به خصوص در کمبود ید

❖ کم بودن ید ادرار (>50 میکروگرم بر لیتر) به نفع کمبود ید است.

❖ اسکن تیروئید به طور کلی ضروری نیست، اما در کمبود ید افزایش جذب را نشان میدهد.

✓ اگر TSH پایین با T_3 نرمال و T_4 آزاد نرمال داشتیم مطرح کننده **تیروتوکسیکوز ساب کلینیکال** است که معمولاً پیگیری می کنیم ولی درمان به در سالمندان توصیه می شود تا خطر ابتلا به فیبریلاسیون دهلیزی و استثنوی کاهش یابد (**قبل از شروع درمان آنتی بادی TPO چک می کنیم**).

درمان :

✓ در گواتر ساده **مکمل ید** تجویز می کنیم و اگر هیپوتیروئید باشد لووتیروکسین می دهیم

✓ **جراحی** بندرت اندیکاسیون دارد. بجز در مواردی که شواهد تحت فشار قرار گرفتن تراشه یا انسداد ورودی قفسه سینه وجود داشته باشد که بیشتر با گواتر مولتی ندولار ساب استرنال همراهی دارد. بعد از جراحی باید لووتیروکسین جایگزین شود و هدف حفظ سطح TSH در نیمه تحتانی محدوده نرمال است تا از رشد مجدد غده جلوگیری شود.

• گواتر مولتی ندولار غیر سمی :

✓ MNG یعنی سایز تیروئید بزرگ است و پر از ندول است که البته فانکشنال نیستند و باید حواسمون باشه حالتی هم هست که تیروئید سایز نرمال داره ولی پر از ندول است که با هم فرق میکنند.

✓ MNG در زنان شایعتر از مردان است

✓ شیوع آن با افزایش سن افزایش می یابد

✓ در مناطق کمبود ید بیشتر دیده می شود.

✓ اندازه ندول ها متفاوت است.

تظاهرات بالینی :

- ✓ بیشتر بیماران مبتلا به MNG غیر سمی بی علامت و یوتیروئید هستند.
- ✓ اگر گواتر به اندازه کافی بزرگ باشد ، می تواند منجر به علائم فشاری شود
- ❖ درد ناگهانی در یک MNG معمولاً به دلیل خونریزی درون یک ندول ایجاد می شود اما احتمال بدخیمی تهاجمی هم هست که وجود خسونت صدا ، نشان دهنده درگیری عصب لارنجیال و همچنین نشان دهنده بدخیمی است.

تشخیص :

- ✓ در معاینه ، ندول هایی متعدد با اندازه های مختلف قابل لمس است.
- ✓ باید سطح TSH اندازه گیری شود اما عملکرد تیروئید معمولاً طبیعی است.
- ✓ انحراف تراشه شایع است ، اما برای ایجاد فشار قابل توجه در مجاری هوایی ، باید بیش از ۷۰٪ از قطر تراشه تحت فشار قرار بگیرد.
- ✓ اسپرومتری در صورت بروز استریدور دمی انجام شود.
- ✓ از CT یا MRI می توان برای ارزیابی آناتومی گواتر و میزان گسترش ساب استرنال یا باریک شدن تراشه استفاده کرد.
- ✓ بلع باریم ممکن است میزان فشرده سازی مری را نشان دهد (در صورت دیسفاژی)
- ✓ **خطر بدخیمی** در MNG شبیه به ندول های اسپورادیک است.
- سونوگرافی را می توان برای شناسایی اینکه کدام ندول ها باید براساس اندازه و خصوصیات سونوگرافی بیوپسی شوند، بکار برد
- برای ندول هایی که الگوهای سونوگرافی مشکوک تری دارند (به عنوان مثال ، ندول های هیپواکو با انفیلتراسیون در حاشیه) در اندازه های کوچکتر هم بیوپسی توصیه شده است

TABLE 378-1 Grayscale Sonographic Features Associated with Thyroid Cancer

	MEDIAN SENSITIVITY [RANGE]	MEDIAN SPECIFICITY [RANGE]
Hypoechoic compared with surrounding thyroid	81% [48-90%]	53% [36-92%]
Marked hypoechogenicity	41% [27-59%]	94% [92-94%]
Microcalcifications	44% [26-73%]	89% [69-98%]
Irregular, microlobulated margins	55% [17-84%]	79% [62-85%]
Solid consistency	86% [78-91%]	48% [30-58%]
Taller than wide shape on transverse view	48% [33-84%]	92% [82-93%]

درمان :

- ✓ مصرف لووتیروکسین خطرناک است و خطر تیروتوکسیکوز را ایجاد می کند
- ✓ از مواد حاجب و سایر مواد حاوی ید باید پرهیز شود زیرا خطر بروز اثر Jod-basedou را به همراه دارد که باعث افزایش تولید هورمون تیروئید می شود.

□ ید رادیواکتیو :

- ✓ در زمانی که جراحی کنترااندیکه است کاربرد دارد
- ✓ حجم MNG را کاهش میدهد و بصورت انتخابی نواحی خودمختار را تخریب میکند
- ✓ ممکن است نیاز به تکرار درمان باشد
- ✓ اثربخشی آن با تجویز همزمان TSH به میزان 0.1mg تزریق عضلانی افزایش می یابد.
- ✓ در اکثر بیماران کاهش سایز به میزان ۴۰-۵۰٪ ایجاد میشود.
- ✓ اگر افزایش فشار بصورت حاد ایجاد شود درمان با **کورتون یا جراحی** ممکن است نیاز شود.
- ✓ احتمال هایپوتیروئیدی ناشی از ید رادیواکتیو نسبت به گریوز بعد از درمان کمتر است ولی تیروتوکسیکوز اتوایمیون بعد از درمان تا ۵٪ از بیماران ممکن است رخ بدهد.
- **جراحی** خیلی موثر است اما بی خطر نیست بخصوص در بیماران مسن تر که بیماری قلبی عروقی زمینه ای دارند (روش انتخابی در مواردیکه ممنوعیت جراحی نداشته باشد)

گواتر مولتی ندولار، توکسیک :

- ✓ دقیقاً مشابه نوع غیرتوکسیک است ولی ندول ها فانکشن دارند و هورمون تولید می کنند.
- ✓ علاوه بر تظاهرات گواتر، تظاهرات بالینی MGN توکسیک شامل هایپرتیروئیدی آشکار یا ساب کلینیکال است.
- ✓ بیمار اغلب مسن است و ممکن است با فیبریلاسیون دهلیزی یا تپش قلب، تاکی کاردی، عصبی بودن، ترمور، کاهش وزن مراجعه کند.

❖ سطح TSH پایین است. T4 آزاد ممکن است نرمال یا اندکی افزایش یافته باشد و T3 اغلب**بیشتر از T4 افزایش می یابد.**

- ✓ اسکن تیروئید نشان دهنده برداشت غیرهمگن با نواحی متعددی از افزایش و کاهش جذب است.
- قبل از درمان قطعی هایپرتیروئیدی، **سونوگرافی باید انجام شود** و ندول هایی که منطبق بر نواحی کاهش جذب هستند (ندول های سرد) بررسی شوند و FNA براساس الگوهای سونوگرافی و سایز انجام شود.

□ اگر نتایج سونوگرافی مشکوک باشد، ممکن است مستقیماً جراحی انجام شود.

درمان :

- ✓ داروهای ضد تیروئید بخصوص در افراد مسن که طول عمر کوتاهی دارند، مفید است.
- ✓ برخلاف بیماری گریوز، بهبود خودبخودی رخ نمیدهد بنابراین درمان طولانی مدت است.
- ✓ **ید، رادیواکتیو** بطور کلی **درمان انتخابی** است باعث کاهش حجم گواتر با از بین بردن ندول های عملکردی میشود.
- ✓ نواحی متعدد خودمختار ممکن است بعد از درمان ظاهر شوند و درمان مجدد با ید رادیواکتیو ممکن است ضروری باشد.
- ✓ **جراحی درمان قطعی است. بیماران قبل از عمل باید یوتیروئید شوند.**

آدنوم توکسیک :

- ✓ یک ندول منفرد با عملکرد خودبخودی را آدنوم توکسیک می نامند.
- ✓ در بیشتر بیماران جهش ژنتیکی بصورت اکتسابی رخ می دهد.
- ✓ تیروتوکسیکوز اغلب خفیف است و وقتی سایز ندول بیش از ۳ سانتی متر باشد ایجاد میشود.
- **این اختلال با TSH پایین + ندول تیروئید که اغلب آنقدر بزرگ است که لمس شود، و عدم وجود علائم گریوز یا سایر علل تیروتوکسیکوز، مطرح میشود.**
- اسکن تیروئید تشخیص قطعی را ارائه میدهد که نشانگر یک ناحیه موضعی افزایش جذب است و در ما بقی غده جذب کاهش یافته است.

درمان :

- ۱- تخریب با ید **رادیواکتیو معمولاً درمان انتخابی** است. دوز های نسبتاً زیاد ید میتواند در طی ۳ ماه تیروتوکسیکوز را در ۷۵٪ از بیماران اصلاح کند.
- ۲- هایپوتیروئیدی در کمتر از ۱۰٪ از بیماران در طی ۵ سال بعدی ممکن است رخ بدهد.
- ۳- برداشت ندول با **جراحی** موثر است و معمولاً بصورت لوپکتومی محدود است و در نتیجه عملکرد تیروئید حفظ میشود و ریسک هایپوتیروئیدی و آسیب به عصب ریکارنت لارنجیال کم است.
- ۴- درمان **مدیکال** با استفاده از داروهای ضد تیروئید و بتابلاکرها میتواند عملکرد تیروئید را نرمال کند اما درمان بهینه در طولانی مدت نیست.
- ۵- استفاده از سونوگرافی برای انجام **تخریب با رادیوفرکشنسی** از طریق پوست در برخی مراکز موفقیت آمیز بوده است و این روش برای کاهش سایز ندول های غیرعملکردی تیروئید نیز استفاده شده است.

• ضایعات خوش خیم :

TABLE 378-2 Classification of Thyroid Growths	
Benign	
Hyperplasia	
Colloid nodule	
Follicular epithelial cell adenomas	
Conventional	
Oncocytic (Hürthle cell)	
Malignant	Approximate Prevalence, %
Follicular epithelial cell	
Papillary carcinomas	80-85
Classic variant	
Follicular variant	
Diffuse sclerosing variant	
Tall cell, columnar cell variants	
Follicular carcinomas	2-5-7
Conventional	
Oncocytic (Hürthle cell)	
Poorly differentiated carcinomas	3-5
Anaplastic (undifferentiated) carcinomas	1
C cell origin (calcitonin-producing)	
Medullary thyroid cancer	<10
Sporadic	
Familial	
MEN 2	
Other malignancies	
Lymphomas	1
Metastases	
Breast, melanoma, lung, kidney	
Others	

Abbreviation: MEN, multiple endocrine neoplasia.

✓ اگرچه اغلب ندول ها (چه هایپو، ایزو یا هایپر اکو) خوش خیم هستند. FNA معمولاً تحت

هدایت سونوگرافی انجام میشود و روش تشخیصی انتخابی برای بررسی ندول تیروئید است.

✓ کیست خالص تیروئیدی کمتر از ۱٪ و حاوی کلوئید بوده و خوش خیم است.

✓ کیست ها حتی بعد از آسپیراسیون غالباً عود میکنند و در صورت بزرگ بودن ممکن است نیاز به برداشتن توسط جراحی داشته باشند.

✓ سوزاندن با اتانول برای اسکروزه کردن کیست نیز در برخی بیماران علامت دار با موفقیت انجام شده است.

□ در مناطق باید کافی مصرف لووتیروکسین تاثیری در کاهش سایز ندول ها نداشته است.

□ در مناطق کمبود نسبی ید، هم ید درمانی و هم لووتیروکسین باعث کاهش حجم ندول میشود.

□ اگر لووتیروکسین تجویز شود، TSH باید در حد نرمال یا حد پایین محدوده نرمال حفظ شود. اگر سایز ندول بعد از ۶-۱۲ ماه درمان کاهش پیدا نکرد، درمان می بایست قطع شود

کنسر تیروئید :

- ✓ کارسینوم تیروئید شایعترین بدخیمی سیستم اندوکرین است.
- ✓ تومورهای تمایز یافته مثل کنسر پاپیلاری تیروئید PTC یا کنسر فولیکولار FTC اغلب قابل درمان هستند و پیش آگهی در بیمارانی که در درمراحل اولیه تشخیص داده میشوند خوب است.
- ✓ کنسر آناپلاستیک تیروئید ATC، تهاجمی است و پاسخ ضعیفی به درمان دارد و پیش آگهی ضعیف دارد.
- ✓ در سالهای اخیر افزایش شیوع بیش از همه مربوط به کنسر پاپیلاری تیروئید T1 (سایز کمتر از ۲ سانتی متر) است.
- ✓ مورتالیتی اختصاصی بیماری در طی بیست سال پایین است و حدود ۱٪ است.
- ✓ پیش آگهی در بیماران مسن تر (بالای ۶۵ سال) بدتر است.
- ✓ کنسر تیروئید در زنان دو برابر شایعتر از مردان است اما در مردان پروگنوز بدتر است.
- ✓ سایر **ریسک فاکتورهای مهم** شامل:

TABLE 378-3 Risk Factors for Thyroid Carcinoma in Patients with Thyroid Nodule from History and Physical Examination

History of head and neck irradiation before the age of 18, including, mantle radiation for Hodgkin's disease, and brain radiation for childhood leukemia or other cranial malignancies	Family history of papillary thyroid cancer in 2 or more first degree relatives, MEN 2, or other genetic syndromes associated with thyroid malignancy (e.g., Cowden's syndrome, familial polyposis, Carney complex, PTEN [phosphatase and tensin homolog] hamartoma tumor)
Exposure to ionizing radiation from fallout in childhood or adolescence	Vocal cord paralysis, hoarse voice
Age <20 or >65 years	Nodule fixed to adjacent structures
Rapidly enlarging neck mass	Lateral cervical lymphadenopathy
Male gender	

Abbreviation: MEN, multiple endocrine neoplasia.

✓ رادیوایزوتوپهای ید میتوانند برای تشخیص (123, 131) و درمان تومورهای تمایز یافته استفاده شوند (131) که نشانگر برداشت این آنیون توسط غده تیروئید است.

□ مارکر های سرمی برای تشخیص عود یا تومور باقی مانده : **Tg برای PTC و FTC و**

کلسی تونین برای MTC.

طبقه بندی :

TABLE 378-4 Thyroid Cancer Classification*		
Papillary or Follicular Thyroid Cancers		
	<45 years	>45 years
Stage I	Any T, any N, M0	T1, N0, M0
Stage II	Any T, any N, M1	T2, N0, M0
Stage III	—	T3, N0, M0 T1–T3, N1a, M0
Stage IVA	—	T4a, any N, M0 T1–T3, N1b, M0
Stage IVB		T4b, any N, M0
Stage IVC		Any T, any N, M1
Anaplastic Thyroid Cancer		
Stage IV	All cases are stage IV	
Medullary Thyroid Cancer		
Stage I	T1, N0, M0	
Stage II	T2 or T3, N0, M0	
Stage III	T1–T3, N1a, M0	
Stage IVA	T4a, any N, M0 T1–T3, N1b, M0	
Stage IVB	T4b, any N, M0	
Stage IVC	Any T, any N, M1	

*Criteria include: T, the size and extent of the primary tumor (T1a ≤1 cm; T1b >1 cm but ≤2 cm; T2 >2 cm but ≤4 cm; T3 >4 cm or any tumor with extension into perithyroidal soft tissue or sternothyroid muscle; T4a invasion into subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve; T4b invasion into prevertebral fascia or encasement of carotid artery or mediastinal vessels); N, the absence (N0) or presence (N1a level IV central compartment; N1b levels II–V lateral compartment, upper mediastinal or retro/parapharyngeal) of regional node involvement; M, the absence (M0) or presence (M1) of distant metastases.

Note that updated TNM classification was released in early 2018.

Source: American Joint Committee on Cancer staging system for thyroid cancers using the TNM classification, 7th edition.

✓ قرار گرفتن در معرض پرتودرمانی خطر ندول خوش خیم و بدخیم تیروئید را افزایش می دهد ، با سرطان های چند کانونی در ارتباط است و سبب بروز سرطان تیروئید در سنین پایینتر میشود.

□ بسیاری از سرطانهای تمایز یافته تیروئید ، گیرنده های TSH را بیان می کنند و بنابراین به TSH

پاسخ میدهند. سطح بالاتر TSH سرم ، حتی در محدوده طبیعی ، با افزایش خطر سرطان

تیروئید در بیماران با ندول تیروئید همراه است. (بهمن دلیل لوتیروکسین میدهم)

- ✓ جهش فعال‌کننده TSH-R و زیر واحد $GS\alpha$ با ندول‌های عملکردی خودمختار همراه هستند. اما این نوع ندول تقریباً **همیشه خوش‌خیم** است.
- ✓ جهش RET در ۲۰-۴۰٪ از PTC‌ها رخ می‌دهد.
- ✓ به نظر می‌رسد جهش‌های BRAF V600E شایع‌ترین تغییر ژنتیکی در PTC است.
- ✓ جهش RAS، در حدود ۲۰ تا ۳۰٪ از نئوپلاسم‌های تیروئید PTC و FTC وجود دارد.
- ✓ جهش BRAF تا ۵۰٪ از ATC‌ها دیده می‌شود.
- ✓ جهش در CTNNB1 در حدود دو سوم ATC‌ها رخ می‌دهد، اما در PTC یا FTC نیست.
- ✓ جهش‌های P53 نیز نقش مهمی در پیشرفت ATC ایفا می‌کند.
- ✓ میزان عود بالاتر در بیماران مبتلا به PTC که BRAF مثبت بودند گزارش شده است، اما تأثیر آن بر میزان بقا نامشخص است.
- ✓ MTC، هنگامی که با نئوپلازی متعدد غدد درون ریز (MEN) نوع ۲ همراه است، دارای جهش ارثی از ژن RET است (ولی نوع جهش با PTC فرق می‌کند).

پاپیلاری کانسر:

- ✓ PTC شایع‌ترین نوع سرطان تیروئید است که ۸۰ تا ۸۵٪ از بدخیمی‌های تیروئید تمایز یافته را تشکیل می‌دهد.
- ❖ خصوصیات **کارکتریستیک** برای PTC در بیوپسی: هسته‌های بزرگ و شفاف با کروماتین پودری است (که به عنوان "**orphan Annie eye**" توصیف شده) با شیارهای هسته‌ای و هسته‌های برجسته است.
- ✓ PTC ممکن است چند کانونی باشد و به صورت موضعی در غده تیروئید و همچنین از طریق کپسول تیروئید و به ساختارهای مجاور در گردن تهاجم کند.
- ✓ گسترش آن از طریق سیستم **لنفوی** است اما می‌تواند به صورت هماتوژنز، به ویژه در **استخوان و ریه** متاستاز بدهد.
- ✓ میکرومتاستازها، کمتر از ۲ میلی‌متر در یک غده لنفاوی تعریف می‌شوند، در پیش‌آگهی تأثیری ندارند. اما درگیری متاستاتیک بارز غدد لنفاوی متعدد ۲-۳ سانتی‌متری، احتمال عود ۲۵-۳۰٪ را نشان می‌دهد و ممکن است مرگ و میر را در بیماران مسن افزایش دهد.
- ✓ مراحل I یا II دارای پیش‌آگهی عالی هستند
- ✓ مرگ و میر به طور قابل توجهی در بیماری مرحله IV، به ویژه در حضور متاستازهای دوردست (مرحله IV-C) افزایش یافته است.

کنسر فولیکولار :

- ✓ در مناطق **کمبود ید** شایع تر است.
- ✓ تشخیص FTC توسط FNA دشوار است زیرا تمایز بین نئوپلاسم های خوش خیم و بدخیم فولیکولار نیاز به بافت شناسی دارد (تشخیص قطعی با بیوپسی و بررسی مولکولی)
- ✓ تمایل دارد از طریق مسیرهای **هماتوژن به استخوان ، ریه و سیستم عصبی مرکزی** منتشر شود.
- ✓ **پیش آگهی ضعیف** شامل متاستازهای دوردست + سن < ۵۰ سال + اندازه < ۴ سانتی متر + بافت شناسی سلولی Hurthle + وجود تهاجم عروقی است.

درمان ها :

- ۱- همه سرطان های تیروئید **تمایز یافته** < 1cm (T1b) یا بزرگتر) باید با **جراحی** خارج شوند
 - ۲- سرطانهای **کوچک تیروئید میکروپاپیلاری** تیروئید (T1a) **بدون متاستاز** را **پیگیری** می کنیم.
 - ۳- در سرطان های داخل تیروئید **بزرگتر از 1cm و کوچکتر از 4cm بدون متاستاز** لوبکتومی یک طرفه یا دو طرفه (تیروئیدکتومی نزدیک به کامل) انجام شود.
 - ۴- در مورد بیماران با **ریسک بالا برای عود (تومورهای بزرگتر از 4 سانتی متر یا در صورت وجود متاستاز یا شواهد بالینی تهاجم خارج تیروئید)**، **جراحی نزدیک توتال + یدرادیواکتیو و پیگیری** با بررسی سطح Tg مناسب است.
 - ۵- اگر برای بیماری بعد از لوبکتومی گزارش شود که **تهاجم موضعی داشته یا کمتر تمایز یافته** است پرخطر است و باید جراحی نزدیک به توتال انجام شود.
 - ۶- **سونوگرافی قبل از عمل** باید در کلیه بیماران انجام شود تا بخش های غدد لنفاوی گردن مرکزی و جانبی برای آدنوپاتی مشکوک ارزیابی شود که در صورت وجود ، باید تحت FNA قرار گرفته و اگر اندیکاسیون داشت در جراحی برداشته شود.
 - ۷- از آنجا که بیشتر تومورها هنوز هم به TSH پاسخ میدهند ، سرکوب TSH با لووتیروکسین پایه اصلی درمان سرطان تیروئید است:
- ✓ اگر **خطر عود کم** است ، TSH (0.5-2) حفظ شود.
 - ✓ اگر **خطر عود متوسط** است ، TSH (0.1-0.5)
 - ✓ اگر **خطر عود زیاد** است ، TSH زیر 0.1 نگه داشته شود.
 - ✓ در بیماری **متاستاتیک** شناخته شده TSH باید کمتر از 0.1 باشد.

اندیکاسیون های درمان با ید رادیواکتیو:

- ۱- تومورهای بزرگ تر از ۴ سانتیمتر
 - ۲- تهاجم عروقی، تهاجم به خارج از تیروئید
 - ۳- وجود لنف نود متاستاتیک بزرگ (۲-۳ سانتیمتر) و شواهد متاستاز دوردست
- درمان با ید رادیواکتیو عود را کاهش داده و ممکن است بقا را در بیماران مسن تر افزایش دهد.
- ✓ به مدت ۱-۲ هفته رژیم کم ید دریافت میکند و در حضور سطح بالای TSH تجویز میشود.
- ✓ برای دستیابی به سطح بالای سرمی TSH، چند رویکرد وجود دارد:
- ۱- لووتیروکسین/لیوتیرونین بعد از عمل حداقل ۲ هفته قطع شود تا TSH بالا برود (ایده آل TSH بیش از ۲۵ است)
 - ۲- روش دیگر، TSH نو ترکیب انسانی (rhTSH) به صورت دو تزریق متوالی روزانه (۰٫۹ میلی گرم) داده شده و تجویز ید بیست و چهار ساعت پس از تزریق دوم انجام می شود.
- از اسکن تیروئید پیش از درمان با ید رادیواکتیو باید پرهیز شود و یا از ۱۲۳ استفاده شود
- از اسکن کل بدن (WBS) پس از درمان ید رادیواکتیو برای تأیید میزان جذب ۱۳۱ در بافت باقیمانده و شناسایی بیماری متاستاتیک احتمالی استفاده می شود.

پیگیری:

- ✓ تیروگلوبولین سرم یک نشانگر حساس سرطان باقی مانده و عود کنسر تیروئید است.
- از آنجا که بخش عمده ای از عودهای PTC در غدد لنفاوی گردنی رخ میدهد، سونوگرافی گردن باید حدود ۶ ماه پس از ابلیشن تیروئید انجام شود که به این منظور، سونوگرافی حساس تر از WBS است.
- ❖ در بیماران کم خطر با سونوگرافی گردن منفی + تیروگلوبولین حین درمان با لووتیروکسین کمتر از ۰.۲ خطر عود در ۵ سال کمتر از ۳٪ و دفعات پیگیری آزمایش میتواند کاهش یابد و فقط سالانه TSH و Tg چک شده و سونوگرافی دوره ای انجام شود.
- اگر در اسکن کل بدن WBS متاستازهای دوردست مشاهده شود یا سایر تصویربرداری ها مثل سونو و سی تی و PET منفی باشند ولی **تیروگلوبولین سرمی بالا** باشد یعنی عود یا متاستاز رخ داده و نیاز به درمان ۱۳۱ دارند.
- ❖ external beam radiotherapy در صورتیکه تومور باقیمانده در گردن داشته باشد یا ضایعات خاص متاستاتیک به کار می رود، به ویژه هنگامی که باعث درد استخوان می شوند یا آسیب عصبی ایجاد می کنند (به عنوان مثال، **متاستازهای مژه**).

آناپلاستیک و سایر انواع کنسر تیروئید :

- ✓ ATC یک سرطان با تمایز اندک و مهاجم است.
- ✓ پیش آگهی ضعیف است و بیشتر بیماران در مدت ۶ ماه پس از تشخیص می میرند.
- ✓ به دلیل عدم تمایز این تومورها ، جذب ید رادیواکتیو معمولاً ناچیز است ، اما در صورت وجود جذب باقیمانده ، می توان از آن به روش درمانی استفاده کرد.
- ✓ شیمی درمانی معمولاً بی اثر است.
- ✓ می توان از External beam radiation استفاده کرد.
- ✓ داده های اخیر نشانگر سودمندی بقا با immune checkpoint inhibition therapy است.

لنفوم تیروئید :

- ✓ **لنفوم** در غده تیروئید اغلب در پس زمینه **تیروئیدیت هاشیموتو** بروز می کند.
- ✓ توده تیروئیدی که به سرعت در حال گسترش است ، احتمال این تشخیص را مطرح میکند.
- ✓ لنفوم سلول بزرگ منتشر شایع ترین نوع در تیروئید است (DLBL).
- ✓ این تومورها معمولاً نسبت به **رادیوتراپی** حساس هستند.
- ✓ از برداشتن جراحی باید به عنوان درمان اولیه **خودداری شود** زیرا ممکن است بیماری را گسترش دهد.
- ✓ اگر مرحله بندی نشان دهنده بیماری خارج از تیروئید باشد : شیمی درمانی + رادیوتراپی

کنسر مدولاری تیروئید :

- ✓ MTC می تواند اسپورادیک یا خانوادگی باشد
- ✓ سه شکل خانوادگی از MTC وجود دارد: MEN 2A، MEN 2B و MTC خانوادگی و بدون ویژگی های دیگر MEN
- ✓ به طور کلی ، MTC در MEN 2B نسبت به MEN 2A تهاجمی تر است و MTC خانوادگی نسبت به MTC اسپورادیک تهاجمی تر است.
- ✓ کلسیتونین سرم بالا نشانگر بیماری باقیمانده یا عود بیماری است.
- ❖ تمام بیماران مبتلا به MTC باید برای جهش RET آزمایش شوند و اگر مثبت بود سایر افراد خانواده هم باید بررسی شوند.

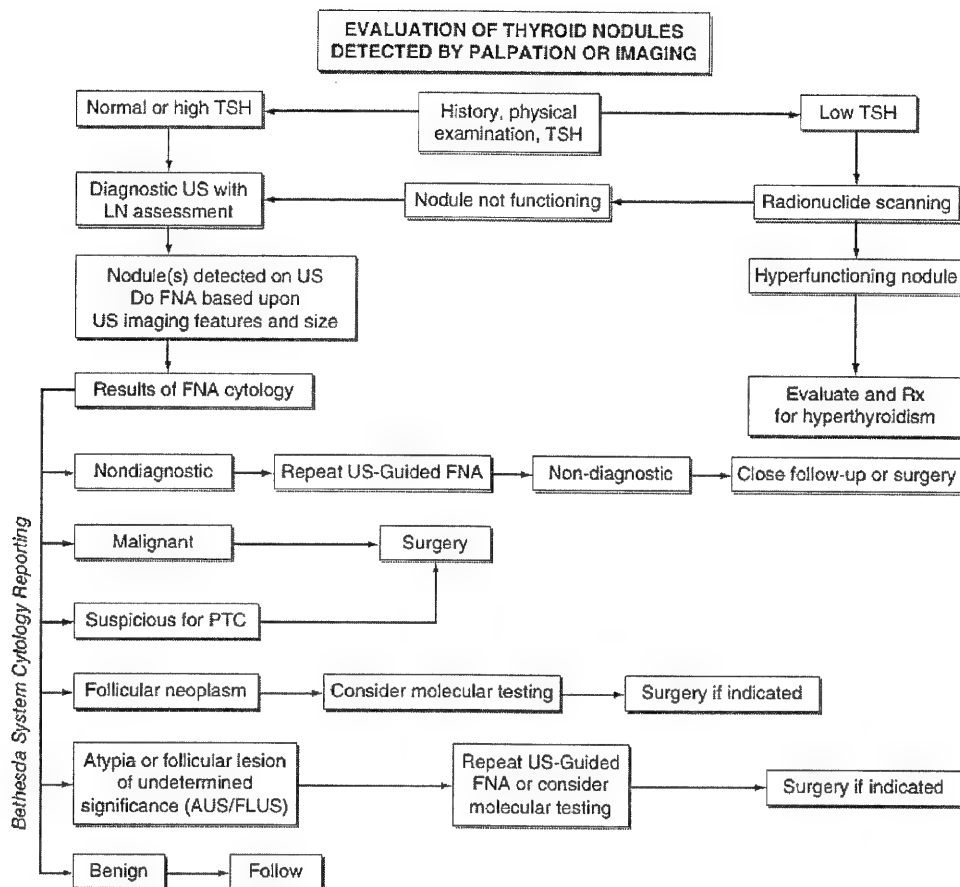
درمان MTC :

- ۱- در درجه اول درمان جراحی است.
- ۲- قبل از جراحی ، فنوکروموسیتوم باید در تمام بیماران دارای جهش RET رد شود.
- ۳- ید رادیواکتیو موثر نیست.
- ۴- رادیوتراپی و مهارکننده های کیناز ممکن است در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته تسکین دهنده باشد.

□ برخورد با بیمار ندول تیروئید :

✓ ندول ها در مناطق کمبود ید + در زنان + با افزایش سن شایع تر است.

✓ بیشتر ندول های قابل لمس قطر بیش از ۱ سانتی متر دارند .



- ✓ سونوگرافی تیروئید به سه دلیل انجام میشه:
- ۱- سونوگرافی تأیید می کند که ندول قابل لمس واقعاً ندول است یا خیر. حدود ۱۵٪ از ندول های "قابل لمس" در تصویربرداری تأیید نشده اند ، بنابراین ، **ارزیابی دیگری لازم نیست.**
- ۲- سونوگرافی ارزیابی خواهد کرد که آیا ندول های غیر قابل لمس اضافی وجود دارد که FNA ممکن است بر اساس ویژگی های تصویربرداری و اندازه آن اندیکاسیون داشته باشد.
- ۳- سونوگرافی الگوی تصویربرداری از ندول را مشخص می کند ، که همراه با اندازه ندول ، تصمیم گیری در مورد FNA را تسهیل می کند.
- ✓ **ندول اسفنجی شکل** کمتر از ۳٪ احتمال ابتلا به سرطان دارد و پیگیری می کنیم
- ✓ ۱۰-۲۰٪ از ندول های **هیپواکو** با حاشیه صاف بدخیم هستند FNA می کنیم.
- ✓ ندول با سایز ۱ سانتی متر و بالاتر FNA توصیه می شود
- ✓ FNA را برای هر ندول کوچکتر از ۱ سانتی متر توصیه نمی کنیم مگر اینکه غدد لنفاوی گردنی متاستاتیک وجود داشته باشد.

TABLE 378-5 Bethesda Classification for Thyroid Cytology	
DIAGNOSTIC CATEGORY	RISK OF MALIGNANCY
I. Nondiagnostic or unsatisfactory	1-5%
II. Benign	2-4%
III. Atypia or follicular lesion of unknown significance (AUS/FLUS)	5-15%
IV. Follicular neoplasm	15-30%
V. Suspicious for malignancy	60-75%
VI. Malignant	97-100%

- ✓ نتایج سیتولوژی نشانگر **بدخیمی** به طور کلی نیازمند جراحی است که ابتدا یک سونوگرافی قبل از عمل برای ارزیابی غدد لنفاوی گردنی انجام میشود و سپس جراحی میکنیم.
- ✓ در نمونه های سیتولوژی **غیر تشخیصی** تکرار FNA، FNA با سونوگرافی اندیکاسیون دارد.
- ✓ ندول های خوش خیم ممکن است از نظر میزان رشد از طریق سونوگرافی پیگیری شوند و در صورت بزرگ شدن ندول ممکن است تکرار FNA در نظر گرفته شود.
- ✓ اکثر ندول های دارای نتایج AUS / FLUS و سیتولوژی نئوپلاسم فولیکولار **خوش خیم** هستند.
- روش سنتی برای این بیماران لوپکتومی تشخیصی برای تشخیص هیستوپاتولوژیک است. بنابراین ، تا ۸۵٪ از بیماران برای ندولهای خوش خیم تحت عمل جراحی قرار می گیرند. یک آزمایش مولکولی با حساسیت بالا (۹۰٪) با استفاده از فناوری پروفایل بیان ژن ممکن است نیاز به جراحی غیر ضروری را در این دو گروه کاهش دهد.

دیابت ملیتوس

- ✓ در آمریکا دیابت علت اصلی ESRD + قطع اندام غیر تروماتیک + نابینایی در بالغین است.
- ✓ دو گروه بزرگ دیابت شامل T₁DM و T₂DM هستند، با تشخیص اختلالات مولکولی انواع دیگری از دیابت مشخص شده اند که تظاهرات T₁DM و T₂DM را بروز می دهند.
- DM1 ناشی از اتوایمیونیتی علیه سلولهای بتا است که منجر به کمبود کامل یا نزدیک به کامل انسولین می شود.
- DM2 سبب درجات متفاوتی از مقاومت به انسولین و اختلال ترشح انسولین و افزایش تولید گلوکوز در کبد می شود.

Type of Diabetes	Normal glucose tolerance	Hyperglycemia		
		Pre-diabetes*		
		Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance	Not insulin requiring	Insulin required for survival
Type 1				
Type 2				
Specific types				
Gestational diabetes				
Time (years)				
FPG	<5.6 mmol/L (100 mg/dL)	5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)	≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)	
2-h PG	<7.8 mmol/L (140 mg/dL)	7.8–11.0 mmol/L (140–199 mg/dL)	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)	
HbA1C	<5.6%	5.7–6.4%	≥6.5%	

- ✓ اصطلاحات قبلی دیابت وابسته به انسولین و دیابت غیر وابسته به انسولین امروزه کاربرد ندارند، زیرا خیلی از بیماران T₂DM نهایتاً نیاز به انسولین پیدا می کنند
- ✓ اگرچه T₁DM اغلب در سن زیر ۳۰ سال رخ می دهد اما اتوایمیونیتی علیه سلول بتا در هر سنی می تواند رخ بدهد و حدوداً ۵–۱۰ درصد افرادی که بعد از ۳۰ سالگی دچار دیابت می شوند، به T₁DM مبتلا هستند.
- ✓ بروز T₂DM نیز با افزایش سن افزایش می یابد اما امروزه در بچه ها و بالغین جوان بخصوص نوجوانان چاق هم تشخیص داده می شود!

TABLE 396-1 Etiologic Classification of Diabetes Mellitus

- I. Type 1 diabetes (immune-mediated beta cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
- II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly insulin secretory defect with insulin resistance)
- III. Specific types of diabetes
 - A. Genetic defects of beta cell development or function characterized by mutations in:
 1. Hepatocyte nuclear transcription factor (HNF) 4 α (MODY 1)
 2. Glucokinase (MODY 2)
 3. HNF-1 α (MODY 3)
 4. Insulin promoter factor-1, HNF-1 β , NeuroD1, and others leading to other forms of MODY
 5. Insulin, subunits of ATP-sensitive potassium channel leading to permanent neonatal diabetes
 6. Mitochondrial DNA
 7. Other pancreatic islet regulators/proteins such as KLF11, PAX4, BLK, GATA4, GATA6, SLC2A2 (GLUT2), RFX6, GLIS3
 - B. Transient neonatal diabetes
 - C. Diseases of the exocrine pancreas—pancreatitis, pancreatotomy, neoplasia, cystic fibrosis, hemochromatosis, fibrocalculous pancreatopathy, mutations in carboxyl ester lipase
 - D. Genetic defects in insulin action, including type A insulin resistance, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall syndrome, Lipodystrophy syndromes
 - E. Endocrinopathies—acromegaly, Cushing's syndrome, glucagonoma, pheochromocytoma, hyperthyroidism, somatostatinoma, aldosteronoma
 - F. Drug- or chemical-induced—glucocorticoids, vacor (a rodenticide), pentamidine, nicotinic acid, diazoxide, β -adrenergic agonists, thiazides, calcineurin and mTOR inhibitors, hydantoins, asparaginase, α -interferon, protease inhibitors, antipsychotics (atypicals and others), epinephrine
 - G. Infections—congenital rubella, cytomegalovirus, coxsackievirus
 - H. Uncommon forms of immune-mediated diabetes—"stiff-person" syndrome, anti-insulin receptor antibodies
 - I. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes—Wolfram's syndrome, Down's syndrome, Klinefelter's syndrome, Turner's syndrome, Friedreich's ataxia, Huntington's chorea, Laurence-Moon-Biedl syndrome, myotonic dystrophy, porphyria, Prader-Willi syndrome
- IV. Gestational diabetes mellitus (GDM)

Abbreviation: MODY, maturity-onset diabetes of the young.

Source: Adapted from American Diabetes Association: Diabetes Care 37(Suppl 1):S14, 2014 and updated from American Diabetes Association: Diabetes Care 40(Suppl 1):S11–24, 2017.

□ دیابت MODY و دیابت مونوزوئیک :

- ۱- وراثت اتونوم غالب
- ۲- هایپرگلاسمی زودرس (اغلب سن کمتر از ۲۵ سال و گاهی دوره نئوناتال)
- **جبهش درگیرنده انسولین** سبب بیماری های نادری می گردد که مقاومت شدید به انسولین دارند.
- **CF و فیبروز پانکراس** می تواند سبب دیابت شوند.
- هورمون‌هایی که اثر انسولین را مهار می کنند سبب دیابت می شوند: **کوشینگ، اکرومگالی**
- **عفونتهای ویروسی** که سبب تخریب جزایر پانکراس می شوند نیز دیابت ایجاد می کنند اما بسیار نادر هستند.
- **دیابت فامیلی** نوعی از T1DM است که در ژاپن دیده شده و ممکن است با عفونت ویروسی مرتبط باشد.

دیابت بارداری

- ✓ GDM عدم تحمل گلوکز در تریمستر دوم و سوم بارداری است.
- ✓ مقاومت به انسولین در طی بارداری زیاد می شود و سبب IGT یا DM میشود.
- ✓ اگر در **تریمستر اول** تشخیص داده شود **دیابت غیر مرتبط به بارداری** در نظر گرفته می شود.
- ✓ اغلب بیماران GDM بعد از postpartum به سطح نرمال قند برمی گردند اما ریسک ابتلا به دیابت در ۱۰-۲۰ سال آینده ۳۵-۶۰٪ می باشد.
- ✓ نوزادان مادران مبتلا به GDM در ریسک بروز سندرم متابولیک و T2DM هستند.
- ✓ زنان مبتلا به GDM باید **مادام العمر هر ۳ سال** از نظر دیابت **غربالگری** شوند.

- ✓ شیوع دیابت با افزایش سن زیاد می شود
- ✓ شیوع در زنان و مردان برابر است اما میزان مرگ و میر در مردان بالاتر است.

تشخیص دیابت

در حالت نرمال :

- (۱) $100 > \text{FPG}$
- (۲) $140 > \text{OGTT}$ (قند ۲ ساعت بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز)
- (۳) $5/7\% > \text{HbA1C}$

در حالت مختل یا پره دیابت :

- (۱) $100-125 : (\text{IFG}) \text{ Impaired fasting Glucose}$
- (۲) $140-199 : (\text{IGT}) \text{ Impaired Glucose Tolerance}$
- (۳) $5/7\% < \text{HbA1C} < 6/4\%$

- ✓ تمامی کرایتریایها در یک فرد ممکن است وجود نداشته باشد اما افراد در هر ۳ گروه در معرض پیشرفت به دیابت هستند و ریسک عوارض قلبی عروقی در آنها بالاتر است .

در حالت دیابت

برای تشخیص قطعی باید تکرار شوند و یا دو تست همزمان مثبت باشد.
اگر قند خون خیلی بالا باشد و یا DKA/HHS رخ داده باشد نیاز به تکرار تست ها نیست

- (۱) $\text{FPG} \geq 126$
- (۲) $\text{OGTT} \geq 200$
- (۳) $\text{HbA1C} \geq 6/5\%$

- (۴) **گلوکوز رندوم پلاسما > 200 در همراهی با علائم (پرنوشی-پراداراری-کاهش وزن) که نیاز به تکرار برای تایید نیست.**

- ✓ در بیماران بی علامت HbA1C و FPG از همه معیار ها برای تشخیص قابل اعتماد ترند.
- ✓ نژاد و قومیت روی عدد HbA1C موثر است.
- ✓ OGTT به صورت روتین برای تشخیص دیابت به کار نمی رود بجز در حاملگی
- ✓ اگر قند خون به حالت نرمال برگردد، تعریف دیابت برداشته می شود.

غربالگری دیابت

- ✓ از FPG یا HbA1C استفاده می شود.
- ✓ در سن بالای ۴۵ سال هر ۳ سال انجام میشود.
- ✓ اگر $BMI > 25$ + یک ریسک فاکتور برای دیابت وجود داشته باشد (جدول زیر) غربالگری
- از سن پایین تر آغاز می شود.**
- ✓ استفاده روتین از آنتی بادی ها برای اسکرین T1DM کاربرد بالینی ندارد مگر اینکه بیمار برای T1DM ریسک بالایی داشته باشد.

TABLE 396-3 Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus

Family history of diabetes (i.e., parent or sibling with type 2 diabetes)
Overweight or obese ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ in Asian Americans, or other ethnically relevant definition for overweight)
Physical inactivity
Race/ethnicity (e.g., African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander)
Previously identified with IFG, IGT, or an hemoglobin A _{1c} of 5.7–6.4%
History of GDM
Hypertension (blood pressure $\geq 140/90 \text{ mmHg}$)
HDL cholesterol level $< 35 \text{ mg/dL}$ (0.90 mmol/L) and/or a triglyceride level $> 250 \text{ mg/dL}$ (2.82 mmol/L)
Polycystic ovary syndrome or acanthosis nigricans
History of cardiovascular disease

- ✓ بالانس بین دریافت انرژی از غذای مصرفی، تولید گلوکوز در کبد و مصرف محیطی گلوکوز وجود دارد. انسولین نقش اصلی را در برقراری این بالانس دارد اما سیگنال های عصبی و متابولیک و سایر هورمونها (گلوکاگون) نیز نقش دارند.
- ✓ در **گرسنگی** کاهش انسولین و افزایش متوسط گلوکاگون سبب تسریع گلوکونئوز در کبد و گلیکولیز می شود و برداشت گلوکز دریافتی حساس به انسولین مثل عضلات اسکلتی و چربی را کم می کند و سبب لیپولیز می شود.
- ✓ قسمت عمده ی گلوکز بعد از غذا خوردن توسط **عضلات اسکلتی** بواسطه انسولین برداشت میشود، سایر بافتهای بخصوص **مغز** گلوکز را **مستقل از انسولین** برداشت می کنند.
- ✓ انسولین در سلول های بتا پانکراس پروانسولین ساخته می شود.
- ✓ پروانسولین از نظر ساختاری شبیه به IGF_{1,2} است که بصورت ضعیفی به گیرنده انسولین متصل می شود، جدا شدن یک قطعه از انتهای پروانسولین سبب تولید c-peptide میشود.
- ✓ مولکول انسولین و c-peptide با هم ذخیره و ترشح می شوند، سرعت کلیرانس مولکول c-peptide از انسولین کندتر است، لذا برای افتراق انسولین اندوژن و اگزوژن در حملات هایپوگلیسمی کاربرد دارد (در انسولینوما زیاد میشه و در مصرف عمدی انسولین کم میشه)
- ✓ هم در DM₁ و هم در DM₂ پروانسولین بالا می رود.

- ✓ قند بیشتر از 70 mg/dl سبب تحریک تولید انسولین می شود.
- کانال پتاسیمی حساس به ATP در سلولهای ترشح کننده انسولین وجود دارد به داروهای خوراکی کاهنده قند خون متصل میشوند (سولفونیل اوره و مگلتینید) و مهار میشه که سبب تحریک ترشح انسولین میشود.
- GLP-1 و GLP دو هورمون از گروه **اینکرتین** هستند که زمانی که سطح گلوکوز بالاتر از سطح ناشتاست سبب ترشح انسولین از طریق CAMP میشوند. **آنالوگهای اینکرتین** که سبب طولانی تر شدن اثر GLP-1 میشوند در **درمان DM₂ کاربرد دارند**.
- ✓ GLP-1 از طریق سلولهای L در دستگاه **گوارش** به دنبال غذا خوردن ترشح میشود.
- ✓ وقتی انسولین به سیستم پورت ترشح میشود حدود ۵۰٪ از آن توسط کبد برداشت و تخریب میشود مابقی آن وارد جریان خون سیستمیک شده و به رسپتور در بافت هدف منتقل میشود

❖ T₁DM دیابت نوع ۱:

- ✓ حاصل تقابل ژنتیک و محیط و فاکتورهای ایمنولوژیک است که سبب تخریب پانکراس توسط سیستم ایمنی و کمبود انسولین میشود.
- ✓ T₁DM میتواند در هر سنی رخ بدهد، اما اغلب قبل از ۲۰ سالگی رخ میدهد.
- ✓ اغلب بیماران شواهد اتوایمیونیتی در پانکراس دارند اما برخی بیماران اختلال ایمنی و ژنتیکی T₁DM را ندارند، این افراد بعلت ناشناخته ای دچار تخریب سلول های پانکراس و کمبود انسولین میشوند.
- ✓ بعد از ظاهر شدن T₁DM ممکن است فاز ماه عسل (**HONEY MOON**) رخ بدهد که در این فاز قند خون با میزان کمی از انسولین و یا حتی ندرتا بدون انسولین کنترل میشود، اما نهایتا این فاز تمام شده و فقدان ترشح انسولین رخ میدهد.
- ✓ وقوع T₁DM در دوقلوهای همسان ۴۰-۶۰٪ است.
- ✓ شانس ابتلا به T₁DM در افرادی که بستگان آنها به T₁DM مبتلا هستند ۱۰ برابر بیشتر است.
- ✓ اگر پدر و مادر مبتلا باشند ۳-۴٪، اگر خواهر یا برادر مبتلا باشند ۵-۱۵٪ است.
- موثر ترین ژنها در T₁DM: اغلب HLADR3 و یا HLDR4 را دارند.
- ۴۰٪ از افراد با T₁DM این HLA هارا دارند اما همه افرادی که این HLA هارا دارند به دیابت مبتلا نمی شوند.
- ژنهای DQA1*0102 و DQB1*0602 نقش محافظتی در برابر ابتلا به T₁DM دارند.
- ۷۵٪ از کسانی که T₁DM دارند سابقه فامیلی ندارند.

سلول های پانکراس

الفا ← تولید کننده گلوکاگون

دلتا ← تولید کننده سوما تواستاتین

pp ← تولید کننده پلی پپتید پانکراسی

بتا ← تولید کننده انسولین

- ✓ فقط سلول های بتا تحت تخریب سیستم ایمنی قرار می گیرند .
- ✓ در پاتولوژی انفیلتراسیون لنفوسیت در پانکراس مشهود است (insulitis) و بعد از آنکه سلولهای بتا تخریب شدند التهاب فروکش می کند و جزایر آتروفی میشوند.
- تخریب جزایر بیشتر به واسطه سلول T صورت میگیرد نه وجود اتوآنتی بادی ها. تلاش برای مهار اتوآنتی بادی ها نا موفق بوده است.

مارکهای ایمونولوژیک :

- ✓ بررسی آنتی بادی علیه GAD_65 (گلوتامیک دکربوکسیلاز)
- ✓ بررسی آنتی بادی علیه انسولین
- ✓ بررسی ICA (islet cell autoantibodies) :
- (a) ICA در بیش از ۸۵٪ افرادی که دچار T₁DM شده اند و در ۵-۱۰٪ افراد مبتلا به T₂DM و در کمتر از ۵٪ موارد GDM وجود دارد.
- (b) در ۳-۴٪ از بستگان افراد مبتلا به T₁DM نیز یافت می شود.
- (c) وجود ICA و اختلال در تست تحمل گلوکز بعد از تجویز گلوکوز وریدی می تواند بیش از ۵۰٪ ریسک بروز دیابت را در ۵ سال آینده پیش بینی کند.
- (d) هرچه تعداد اتوآنتی بادی ها بیشتر باشد ریسک ابتلا به دیابت بیشتر است.

عوامل محیطی :

- ✓ ویروس ها (کوکساکسی، روبلا، اترروویروس) پروتئین شیر گاوی، ترکیبات نیتروز اوره ، کمبود ویتامین D و توکسین های محیطی موثر هستند.

دیابت نوع ۲ T₂DM:

- ✓ عامل اصلی: مقاومت به انسولین و اختلال ترشح انسولین است.
- ✓ مقاومت به انسولین بر اختلال در ترشح انسولین مقدم است اما تا زمانی که اختلال در ترشح انسولین رخ ندهد، دیابت آشکار نمی شود.

ملاحظات ژنتیکی:

- ✓ بروز دیابت در دوقلوهای هم سان ۷۰-۹۰٪ است.
- ✓ اگر هر دو والد مبتلا باشند، شانس ابتلا حدود ۴۰٪ است.
- عوامل محیطی** مثل چاقی، تغذیه نامناسب و فعالیت فیزیکی، فنوتیپ را تحت تأثیر قرار می دهند.
- عوامل داخل رحمی** موثر هستند، وزن پایین و یا بالا هنگام تولد نیز سبب افزایش ریسک میشود.
- فرزندان مادران مبتلا به GDM نیز ریسک افزایش یافته دارند.

♦ پاتوفیزیولوژی:

- ۱- اختلال در ترشح انسولین
- ۲- مقاومت به انسولین
- ۳- تولید بیش از حد گلوکوز در کبد
- ۴- التهاب خفیف سیستمیک
- ۵- متابولیسم غیر طبیعی چربی

□ در مراحل اولیه علی رغم مقاومت به انسولین تحمل گلوکوز نرمال است، زیرا سلول های بتا پانکراس بصورت جبرانی انسولین ترشح میکنند. این فرایند تا زمانی ادامه می یابد که سلول های جزیره ای دیگر قادر به تولید این میزان از انسولین نیستند و اختلال تحمل گلوکوز رخ می دهد و **قند بعد از غذا بالا می رود (IGT)**. با افت بیشتر در ترشح انسولین و افزایش تولید گلوکوز در کبد **هایپرگلیسمی ناشتا** و دیابت آشکار رخ می دهد.

- ✓ مقاومت به انسولین سبب کاهش اثر انسولین بر بافتهای هدف بخصوص عضلات، کبد و چربی می شود.
- ✓ در عضلات اسکلتی فرایند های غیر اکسیداتیو (تشکیل گلیکوژن) بیش از فرایندهای اکسیداتیو (گلیکولیز) مختل می شود.

- چاقی مرکزی یک عامل پاتوفیزیولوژی مهم در دیابت است. افزایش توده چربی سبب افزایش سطح اسید چرب آزاد و سایر فراورده های سلول چربی در گردش میشود ، مثل لپتین ، $\text{TNF}\alpha$, IL6 , Resistin و آدیپونکتین و...
- ✓ افزایش آدیپوکین و کاهش آدیپونکتین در چاقی سبب مقاومت به انسولین می شود.
- ✓ IL6 و CRP از آدیپوسیتها تولید می شوند و در T2DM بالا می روند.
- ✓ افزایش مارکرهای التهابی و اسید های چرب (lipotoxicity) و افزایش تعداد ماکروفاژها در جزایر پانکراس سبب اختلال عملکرد جزایر می شود.
- در اثر مقاومت به انسولین در بافت چربی لیپولیز افزایش یافته و توسط کبد تولید VLDL زیاد میشود، در نتیجه دیس لیپیدمی رخ می دهد (**افزایش TG و کاهش HDL و افزایش LDL**)

سندرم مقاومت به انسولین

- ✓ سندرم متابولیک و سندرم X نام های دیگر آن هستند
- ✓ شامل مقاومت به انسولین + فشار خون + دیس لیپیدمی + چاقی احشایی یا مرکزی ، T2DM ، یا IGT/IFG + بیماری های قلبی و عروقی
- ✓ آکانتوزیس نیگریکانس و علامتهای هایپرآندروژنیسم (هیرسوتیسم ، آکنه ، الیگومنوره) نیز شایع هستند.

□ دو نوع سندرم مقاومت به انسولین شدید در بالغین وجود دارد:

- ۱- نوع A که **زنان جوان** را مبتلا می کند و با **هایپرانسولینی شدید + چاقی** و تظاهرات **هایپرآندروژنیسم** ظاهر میشود.
- ۲- نوع B **زنان میان سال** درگیر هستند و **هایپرانسولینی شدید + تظاهرات هایپرآندروژنیسم + بیماری های اتوایمیون** دارند (اینها اتوآنتی بادی علیه گیرنده انسولین دارند این نوع آنتی بادی ها می توانند گیرنده انسولین را بلاک یا تحریک کنند در نتیجه **هایپوگلاسمی متناوب** رخ می دهد).

(PCOS) سندرم تخمدان پلی کیستیک:

- ✓ با عدم تخمک گذاری مزمن و هایپرآندروژنیسم تظاهر می یابد.
- ✓ مقاومت به انسولین + چاقی + افزایش ریسک ابتلا به T2DM

لیپودیسترونی :

گروهی از بیماری ها هستند که با **از دست رفتن بافت چربی منجر به مقاومت شدید به انسولین و هایپرتری گلیسیریدمی** می شود، می تواند ارثی یا اکتسابی باشد.

پیشگیری از دیابت :

✓ قبل از بروز T₂DM ، IGF یا IGT وجود دارند و می توان با مداخلات دارویی و تغییر سبک زندگی بروز T₂DM را به تأخیر انداخت .

✓ افراد در معرض خطر یا افراد پره دیابت باید در برنامه های **کاهش وزن و افزایش فعالیت های فیزیکی و غربالگری بیماری های قلبی عروقی** شرکت داده شوند.

✓ تغییرات شدید در سبک زندگی (**رژیم و ورزش به مدت ۳۰ دقیقه در روز و پنج روز در هفته**) در مبتلایان به IGT تا ۵۸٪ از بروز T₂DM جلوگیری کند یا آنرا به تعویق بیندازد.

□ مهار کننده های آلفا گلیکوزیداز + مت فورمین + تiazolidinediones ها + GLP1 آگونیست ها و orlistat از بروز T₂DM جلوگیری کرده و یا آنرا به تعویق می اندازند ، اما از نظر FDA جهت این منظور تأیید نشده است.

□ ADA مصرف مت فورمین را در افرادی که تست های (IGF + IGT) **هر دو تا مختل است** و در ریسک خیلی بالای تبدیل به دیابت هستند (سن کمتر از ۶۰ سال ، BMI ≥ 35 و سابقه GDM) توصیه کرده است.

□ افرادی که فقط IGF یا IGT یا 5/7- 6/4% HbA_{1c} دارند (پره دیابت) می بایست **سالانه از نظر دیابت بررسی شوند (دارو نمی دهیم)**

اشکال ژنتیکی مونوژنیک دیابت مرتبط با کاهش ترشح انسولین :

✓ MODY3 کاهش پیش رونده در کنترل قند دارند اما به سولفونیل اوره ها پاسخ می دهند.

✓ MODY5 پاسخ خوبی به سولفونیل اوره ندارد و نیاز به درمان با انسولین دارند ، این افراد اختلالات دیگری مثل کیست های کلیه، نارسایی خفیف در فعالیت برون ریز پانکراس و اختلال عملکرد کبدی دارند.

✓ MODY2 هایپرگلیسمی خفیف تا متوسط دارند که به داروهای خوراکی پاسخ نمی دهند.

- ✓ MODY 4 نادر است و جهش ژنتیکی هموزیگوت آن سبب آژنزی پانکراس و جهش هتروزیگوت آن سبب دیابت می شود.
- اغلب بیماران MODY نیازمند درمان با انسولین هستند و فنوتیپ آنها با T₁DM هم پوشانی دارد ، اگرچه ممکن است به سولفونیل اوره هم پاسخ بدهند.
- ✓ جهش در ژن GATA6 شایع ترین جهش سبب آژنزی پانکراس است.
- در بیمارانی که در سن کمتر از ۶ ماه دچار دیابت می شوند یا تظاهرات آتیپیک از T₂DM و T₁DM دارند باید از نظر دیابت مونوژنی بررسی شوند.
- ✓ موتاسیون DNA میتوکندری با دیابت و ناشنوایی مرتبط است.
- موتاسیون هایی در مراحل ساخت پروانسولین شناخته شده اند که تحت عنوان MIDY شناخته می شوند.

برخورد با بیمار مبتلا به دیابت :

شرح حال کاملی از بیماریهای مدیکال + وزن و تغییرات اخیر آن + سابقه خانوادگی دیابت و عوارض آن + خواب + ریسک فاکتورهای بیماری قلبی-عروقی + ورزش + سیگار + سابقه بیماری های پانکراس + مصرف اتانول.

علائم هایپرگلیسمی :

- ✓ پلی اوری ، پلی دیپسی ، کاهش وزن ، خستگی ، ضعف ، تاری دید ، عفونت های مکرر سطحی (واژینیت ، عفونت قارچی پوست) ، ترمیم کند زخم ها بعد از جراحی های خفیف.
- ✓ دیورز اسموتیک + وضعیت کاتابولیک (از دست رفتن گلوکوز و کالری از ادرار ، تخریب عضلات به علت پروتئولیز و کاهش سنتز پروتئین).
- ✓ تاری دید ناشی از تغییر محتوای آب در عدسی است و با کنترل هایپرگلیسمی رفع میشود.

□ سابقه قبلی درمان دیابت ، عدم پایبندی به درمان قبلی و نوع درمانهای امتحان شده، علت عدم تحمل درمانهای قبلی ، HbA₁C قبلی ، SMBG ، دفعات بروزهایپرگلیسمی (BS>54) حضور عوارض مربوط به دیابت ، اطلاعات بیمار از دیابت ، ورزش و نوع تغذیه ، وضعیت خواب پرسیده شود.

□ برنامه ریزی برای حاملگی در زنان سنین باروری می بایست انجام شود و قبل از لقاح می بایست قند بطور دقیق کنترل شده باشد و $HbA1C > 6/5\%$ باشد.

معاینه فیزیکی

✓ معاینه کامل + BMI + معاینه شبکیه + فشار ارتوستاتیک + معاینه پا + نبض های محیطی + محل های تزریق انسولین .

□ دردیابتنی ها فشار خون **بیش از 130/80** پرفشاری خون در نظر گرفته می شود.

معاینه سالانه پا شامل :

1 (جریان خون: نبض های محیطی، حس (ویریشن با تنه دیپازون 128 MHZ در قاعده انگشت شست پا ، مونوفیلان با مونوفیلان ۱۰ گرم ، حس pinprick ، رفلکس معج پا و بهداشت ناخن ها

2 (مشاهده دفورمیتی های پا مثل شست hammer یا claw و مفصل شارکو

3 (شناسایی محل های بالقوه زخم

□ غربالگری سالانه پلی نورویاتی قرینه در اندام ها **در زمان تشخیص دیابت** و بررسی سالانه **نورویاتی اتونوم ۵ سال بعد از تشخیص T2DM** صورت گیرد.

طبقه بندی دیابت در هر بیمار :

مبتلایان به T1DM اغلب تظاهرات زیر را دارند:

- 1 (سن ابتلا قبل از ۳۰ سالگی
- 2 (لاغر هستند
- 3 (نیاز به انسولین در شروع درمان
- 4 (مستعد به سایر بیماری های اتوایمن هستند مثل بیماری های تیروئید ، نارسایی آدرنال آنمی پرنشیوز ، سلیاک ، ویتیلیگو

در بیماران T2DM:

- 1 (شروع بعد از ۳۰ سالگی
- 2 (اغلب چاق هستند اما افراد مسن ممکن است لاغر باشند.
- 3 (ممکن است از ابتدا به انسولین نیاز نداشته باشند.
- 4 (سایر شرایط مقاومت به انسولین را دارا هستند مثل پرفشاری خون و بیماریهای قلبی عروقی ، دیس لیپیدمی یا pcos

□ بعضی از افراد با فنوتیپ T₂DM با کتواسیدوز دیابتی تظاهر می‌کنند اما اتوانتی بادی ندارند و ممکن است بعداً با داروی خوراکی درمان شوند (ketosis-prone- T₂DM).

□ از طرفی ۵-۱۰٪ از افرادی که **فنوتیپ T₂DM دارند**، کمبود مطلق انسولین ندارند اما **مارکر های اتوایمیون را دارند** (GAD و سایر ICAها) اینها در واقع نوعی از T₁DM تحت عنوان latent autoimmune diabetes of adult (LADA) دارند.

✓ این افراد اغلب **سن کمتر از ۵۰ سال** دارند، لاغرتر هستند و سابقه شخصی یا فAMILI از سایر **بیماری های اتوایمیون** دارند و در ۵ سال آینده احتمال نیاز به انسولین در آنها بالاتر است.

□ **دیابت مونوژنیک** می‌بایست در افرادی مد نظر باشد که در کودکی یا ابتدای جوانی و بخصوص **در سن کمتر از ۶ ماه** مبتلا میشوند، الگوی اتوزوم غالب دارند و تظاهرات تیپیک T₁DM یا T₂DM را ندارند و هایپرگلیسمی خفیف و پایدار ناشتا دارند و تست ژنتیکی می‌تواند راهنمایی برای درمان باشد.

تست های آزمایشگاهی اولیه :

- ۱- ابتدا باید تشخیص دیابت مسجل شود
- ۲- سپس چارت قند تعیین شود.
- ۳- آلبومینوری، دیس لیپیدمی، عملکرد تیروئید
- ۴- سطح سرمی انسولین و c-peptide در همراهی با چک قند خون همزمان ممکن است کمک کننده باشد.
- سطح پایین c-peptide در حضور قند بالا ممکن است مطرح کننده نیاز بیمار به انسولین باشد، اگرچه با c-peptide به تنهایی نمی‌توان T₁DM را از T₂DM افتراق داد چون بسیاری از بیماران T₁DM سطوحی از c-peptide را دارند.
- ۵- چک اتوانتی بادی ها هم ممکن است کمک کننده باشد.

دیابت ملیتوس مراقب و درمان

❖ اهداف کلی :

۱. کاهش علائم مربوط به هایپرگلیسمی
 ۲. کاهش عوارض طولانی مدت میکروواسکولار و ماکروواسکولار
 ۳. فراهم کردن یک لایف استایل نرمال برای بیمار تا حد امکان
- ✓ علائم دیابت معمولاً وقتی که قند خون به کمتر از 200 mg/dl برسد از بین می‌روند، بنابراین عمده درمان دیابت بر روی اهداف دوم و سوم متمرکز است.

❖ مراقبت‌های جامع دیابت:

TABLE 397-1 Guidelines for Ongoing, Comprehensive Medical Care for Patients with Diabetes

- Individualized glycemic goal and therapeutic plan
- Self-monitoring of blood glucose (individualized frequency)
- HbA_{1c} testing (2–4 times/year)
- Lifestyle management in the care of diabetes, including:
 - Diabetes-self-management education and support
 - Nutrition therapy
 - Physical activity
 - Psychosocial care, including evaluation for depression, anxiety
- Detection, prevention, or management of diabetes-related complications, including:
 - Diabetes-related eye examination (annual or biannual; Chap. 398)
 - Diabetes-related foot examination (1–2 times/year by provider; daily by patient; Chap. 398)
 - Diabetes-related neuropathy examination (annual; Chap. 398)
 - Diabetes-related kidney disease testing (annual; Chap. 398)
- Manage or treat diabetes-relevant conditions, including:
 - Blood pressure (assess quarterly; Chap. 398)
 - Lipids (annual; Chap. 398)
 - Consider antiplatelet therapy (Chap. 398)
 - Influenza/pneumococcal/hepatitis B immunizations (Chap. 4)

Abbreviation: HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}.**TABLE 397-2 Treatment Goals for Adults with Diabetes***

INDEX	GOAL
Glycemic control ^b	
HbA _{1c}	<7.0% ^c
Preprandial capillary plasma glucose	4.4–7.2 mmol/L (80–130 mg/dL)
Postprandial capillary plasma glucose ^d	<10.0 mmol/L (<180 mg/dL)
Blood pressure	<140/90 mmHg ^e

*As recommended by the American Diabetes Association; goals should be individualized for each patient (see text) with a different goals for different patients. ^bHbA_{1c} is primary goal. ^cDiabetes Control and Complications Trial-based assay. ^d1–2 h after beginning of a meal. ^eThe ADA also advises individualization of the BP goal with consideration of other co-morbidities and adverse events of therapy. A goal of of <130/80 mmHg may be appropriate for younger individuals or individuals with cardiovascular risk factors.

Abbreviation: HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}.

Source: Adapted from American Diabetes Association: Diabetes Care 41(Suppl 1): S86, 2018.

✓ **اندکس گلیسمیک (glycemic index)** تخمینی از میزان افزایش قند خون بعد از مصرف مقدار مشخصی از غذاست که به کمک آن میتوان نوسانات قند بعد از غذا را کاهش داد و به بهبود کنترل قند کمک نمود.

✓ یکی از اهداف در T1DM جلوگیری از افزایش وزن ناشی از درمان با انسولین است.

✓ در دیابت ۲ کاهش وزن قویاً توصیه می‌شود، کاهش ۵-۷٪ وزن سبب کاهش دراماتیک قند خون در افرادی می‌شود که به تازگی T2DM در آنها تشخیص داده شده است

✓ **روزه داری** که در ماه رمضان چالشی برای دیابتی‌هاست که طبق IDF بیماران به دو دسته High risk و Low risk تقسیم می‌شوند، که بعضی با نظارت و بررسی می‌توانند روزه بگیرند. برخی اجازه روزه داری را ندارند.

❖ فعالیت فیزیکی:

اثرات مثبت: کاهش عوارض عروقی + کاهش فشارخون + حفظ توده عضلانی + کاهش چربی بدن + کاهش وزن + کاهش قند خون در هنگام ورزش و بعد از آن + افزایش حساسیت به انسولین

✓ در دیابتی‌ها **۱۵۰ دقیقه ورزش در هفته** (که حداقل بین سه روز تقسیم شود) از نوع فعالیت متوسط هوازی توصیه می‌شود و نباید بیش از دو روز بین فعالیت‌ها فاصله وجود داشته باشد.

✓ ورزش‌های مقاومتی، انعطاف‌پذیری و تعادلی توصیه می‌شود.

✓ افراد T2DM مستعد به هایپوگلیسمی و هم‌هایپرگلیسمی در طول ورزش هستند.

□ اگر انسولین **خیلی پایین** باشد، افزایش کتکول آمین‌ها می‌تواند سبب افزایش قند خون و تولید کتون بادی شود و بیمار دچار **کتواسیدوز** می‌شود.

□ برعکس اگر سطح انسولین **بالا** باشد، هایپرانسولینمی نسبی سبب کاهش تولید گلوکوز از کبد شده و ورود گلوکوز به عضلات کاهش یافته و **هایپوگلیسمی** ایجاد میشود.

❖ جلوگیری از هایپو یا هایپرگلیسمی در طی ورزش در افراد T1DM:

۱. چک قند خون قبل، بعد و حین ورزش

۲. اگر $BS > 250 \text{ mg/dl}$ است + کتون وجود دارد ورزش به **تعویق افتد**.

۳. اگر $BS < 100 \text{ mg/dl}$ است قبل از ورزش کربوهیدرات خورده شود.

۴. طی ورزش قند خون چک شود و برای جلوگیری از هایپوگلیسمی کربوهیدرات خورده شود.

۵. با توجه به تجارب قبلی دوز انسولین قبل و بعد از ورزش کاهش داده شود و انسولین در محلی که فعالیت فیزیکی درگیر نیست تزریق شود.

۶. ارزیابی پاسخ قند خون در انواع مختلف از ورزش در هر فرد انجام بشه

- ✓ در افراد T2DM هایپوگلیسمی ناشی از ورزش شایع نیست اما در افرادی که انسولین تزریق می کنند یا داروهای محرک تولید انسولین می خورند، ممکن است رخ بدهد.
- رتینوپاتی پرولیفراتیو **درمان نشده** کنتراندیکاسیون **نسبی** برای انجام ورزش **شدید** است و ممکن است سبب خونریزی در زجاجیه و جدا شدن شبکیه شود.

❖ مراقبت های سایکوسوشیال (روانی - اجتماعی)

- ✓ ممکن است بیمار دچار افسردگی ، اضطراب ، ترس از دیابت شود و این موارد باید شناسایی شده و به روانشناس ارجاع شود.
- ✓ اختلالات مربوط به غذا خوردن مثل بولمی یا بی اشتهایی عصبی در افراد دیابتی شایع تر است.

❖ پایش سطح قند خون

- ✓ SMBG نمایی از کنترل کوتاه مدت دیابت و HbA1C نمایی از کنترل قند خون طی ۲-۳ ماه اخیر را می دهد.
- ✓ در دیابت تیپ یک یا دو که چندین مرتبه در روز انسولین تزریق می کنند، چک مکرر قند خون (۲ تا ۳ بار در روز و حتی بیشتر ، بعضا تا ۱۰ بار در روز) ممکن است نیاز باشد.
- ✓ اغلب افراد دیابت تیپ دو به دفعات کمتری نیاز دارند و دیابت تیپ دو هایی که انسولین استفاده می کنند نسبت به آنهایی که داروهای خوراکی مصرف می کنند نیاز به چک بیشتری دارند چون در افراد با **مصرف داروی خوراکی** نوسانات قند خون کمتر است و **چک ۱ بار در روز** قند ممکن است کفایت کند.
- ✓ (CGM) دستگاه های کنترل مداوم قند خون جایگزین SMBG متداول نیستند

❖ ارزیابی کنترل طولانی مدت قند:

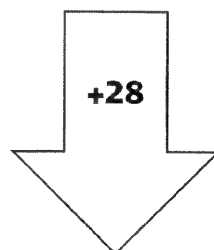
- ✓ کنترل استاندارد قند خون در طولانی مدت با ارزیابی HbA1C است
- ✓ هایپرگلیسمی **بعد از غذا** یا هایپرگلیسمی **شبانه** با SMBG ناشتا یا قبل از غذا تشخیص داده نمی شوند اما روی HbA1C اثر می گذارند.
- ✓ HbA1C متوسط قند خون را نشان می دهد و نوسانات قند خون را نمی تواند مشخص بکند.
- اگر HbA1C به روش استاندارد چک شود تقریبا معادل حدودی قند ها بصورت زیر است:

HbA1C 6% = 126 mg/dl

HbA1C 7% = 154 mg/dl

HbA1C 8% = 183 mg/dl

HbA1C 9% = 212 mg/dl



HbA1C 10% = 240 mg/dl

HbA1C 11% = 269 mg/dl

HbA1C 12% = 298 mg/dl

□ HbA1C در چه مواردی تغییر می کند و قابل اعتماد نیست:

- ۱- افراد آفریقایی ۴٪ نسبت به افراد Caucasian در متوسط گلوکوز یکسان بالاتر است.
- ۲- آنمی - هموگلوبینوپاتی ها - رتیکولوسیتوز - تزریق خون
- ۳- نارسایی کلیوی
- ۴- بارداری

زمان چک HbA1C

- ۱- اگر بیمار به هدف کنترل قند رسید، چک HbA1C باید **حداقل ۲ بار در سال** انجام شود.
 - ۲- اگر هنوز به هدف کنترل قند نرسیده هر ۳ ماه چک کنیم
 - ۳- اگر درمان را تغییر دادیم، هر ۳ ماه
- ❖ از میزان گلیکوزیله شدن سایر پروتئین ها **مثل آلبومین، 1,5-anhydroglucitol** می توان در شرایطی که عدد HbA1C قابل اعتماد نیست استفاده کرد.
- ❖ فروکتوزآمین (آلبومین گلیکوزیله) وضعیت قند خون را در **دو هفته اخیر** نشان می دهد.

درمان دارویی دیابت

- ✓ کنترل قند خون سبب کاهش ریسک عوارض دیابت بخصوص عوارض **میکروواسکولار** می شود.
- ✓ تعیین سطح قند خون هدف باید بر اساس هر بیمار بصورت مجزا صورت گیرد.
- ✓ بطور کلی ADA توصیه می کند که HbA1C تا حد ممکن نزدیک به نرمال باشد تا جایی که هایپوگلیسمی قابل توجه اتفاق نیفتد.
- ✓ در اغلب بیماران HbA1C می بایست **کمتر از ۷٪** باشد و در برخی بیماران **HbA1C ≤ 6/5%** مد نظر است
- ✓ بیمارانی که از حمله هایپوگلیسمی خود **آگاه نمی شوند**، HbA1C (**کمتر از ۷-۸٪**)
- ✓ HbA1C بالاتر در افراد خیلی جوان یا پیر که طول **عمر کوتاهی دارند و بیماری های مزمن دارند و فعالیت فیزیکی شان محدود** است، می تواند مد نظر قرار بگیرد و در حد **۸-۸/۵٪** حفظ شود.
- ✓ کنترل سخت گیرانه **HbA1C ≤ 6%** **سود بیشتری ندارد** و در برخی بیماران مثل T2DM که بیماری قلبی عروقی دارند خطرناک است.

بطور کلی دستور العمل به این صورت است :

۱. در ابتدای شروع T2DM زمانی که ریسک CVD پایین است ، بهبود کنترل قند به بهبود پیامدهای کاردیووسکولار کمک می کند ، اما این تأثیر پس از 10 سال کنترل قند حاصل می شود.
۲. کنترل شدید قند در بیماران مبتلا CVD شناخته شده سودی ندارد و خطرناک است
۳. در جمعیت های پرخطر مثل افراد مسن و مبتلایان به CVD از هایپوگلیسمی پرهیز شود.
۴. بهبود کنترل قند به کاهش عوارض میکرووسکولار منجر میشود حتی اگر به بهبود عوارض ماکرووسکولار مثل CVD کمکی نکند.

❖ درمان دیابت تیپ یک :

✓ تجویز انسولین پایه ضروری است.

چندین نوع رژیم انسولین وجود دارد :

۱. تزریق های متعدد روزانه (MDIS)
۲. انفوزیون مداوم زیر جلدی انسولین (CSII)

فواید درمان شدید (Intensive):

۱. کاهش عوارض متابولیک حاد و عوارض مزمن میکرووسکولار
 ۲. احساسی بهتر از نظر روانی در بیمار
 ۳. کاهش ریسک ناهنجاری های جنینی و موربیدیتی با درمان شدید انسولین قبل و در طی بارداری
- ✓ درمان شدید با انسولین در بیماران T1DM تازه تشخیص داده شده سبب طولانی تر شدن دوره تولید C-peptide می شود و در نتیجه به بهبود کنترل قند و کاهش هایپوگلیسمی جدی کمک می کند.
- انسولین طولانی اثر، **گلاژین (Glargine)** دارای ویژگی های زیر است:
- PH آن مشابه PH فیزیولوژیک بافت زیر جلدی است.
 - در مقایسه با NPH طول اثر آن بیشتر است (حدود ۲۴ ساعت)
 - به پیک قابل توجه نمی رسد .
 - در مقایسه با NPH هایپوگلیسمی کمتری بخصوص در شب ایجاد می کند .

- **انسولین دتمیر Detemir** با اضافه شدن زنجیر جانبی اسید چرب که به صورت برگشت پذیر به آلومین متصل می شود، به وجود می آید در نتیجه با کند شدن جذب و کاتابولیسم آن سبب افزایش نیمه عمر انسولین دتمیر می شود. (طول اثر آن ۱۲-۲۰ ساعت)

❑ **انسولین دگلودک (degludec)** به علت انتهای کربوکسی که دارد، در بافت زیر جلدی هگزامر تشکیل داده و به آلبومین متصل می شود و **طول اثر آن به بیش از ۴۲ ساعت** می رسد و کنترل قند مشابه گلازژین ایجاد می کند، با این تفاوت که **هایپوگلیسمی شبانه و هایپوگلیسمی شدید کمتری ایجاد می کند.**

❑ **ترکیب انسولین NPH با انسولین کوتاه اثر سبب کاهش سرعت جذب کوتاه اثر می شود** اما

این امر نباید مانع از ترکیب انسولین ها گردد، اما موارد زیر باید رعایت بشود:

۱. انسولین ها را قبل از تزریق مخلوط کنید و ۲ دقیقه بعد از مخلوط کردن تزریق کنید.

۲. انسولین مخلوط شده را ذخیره نکنید.

۳. **انسولین گلازژین، دتیمیر و دکلودک نباید با سایر انسولین ها مخلوط شوند.**

TABLE 387-4 Properties of Insulin Preparations*			
PREPARATION	TIME OF ACTION		
	ONSET, h	PEAK, h	EFFECTIVE DURATION, h
Short-acting^a			
Aspart	<0.25	0.5–1.5	2–4
Glulisine	<0.25	0.5–1.5	2–4
Lispro ^b	<0.25	0.5–1.5	2–4
Regular ^c	0.5–1.0	2–3	3–6
Inhaled human insulin	0.5–1.0	2–3	3
Long-acting^d			
Degludec	1–9	— ^e	42 ^d
Detemir	1–4	— ^e	12–24 ^e
Glargine ^f	2–4	— ^e	20–24
NPH	2–4	4–10	10–16
Examples of insulin combinations^g			
75/25–75% protamine lispro, 25% lispro	<0.25	Dual ^h	10–16
70/30–70% protamine aspart, 30% aspart	<0.25	Dual ^h	15–18
50/50–50% protamine lispro, 50% lispro	<0.25	Dual ^h	10–16
70/30–70% NPH, 30% regular	0.5–1	Dual ^h	10–16
Combination of long-acting insulin and GLP-1 receptor agonist	See text		

*Injectable insulin preparations (with exception of inhaled formulation) available in the United States; others are available in the United Kingdom and Europe.
^aFormulation with niacinamide has a slightly more rapid onset and offset. ^bDegludec, detemir, and glargine have minimal peak activity. ^cDuration is dose-dependent.
^dOther insulin combinations are available. ^eDual: two peaks—one at 2–3 h and the second one several hours later. ^fAlso available in concentrations >U-100.

✓ انسولین استنشاقی جهت تأمین انسولین در زمان غذا خوردن تأیید شده اما کاربرد گسترده ندارد و

قبل از مصرف باید FEV1 سنجیده شود و می تواند سبب برونکواسپاسم و سرفه شود و در مبتلایان

به بیماری ریوی یا افراد سیگاری نباید استفاده شود.

✓ ترکیبات انسولین با آگونیست های گیرنده GLP-1 موجود هستند و موثر اند و موجب افزایش وزن

نمی شوند (degludec + liraglutide) و (glurgine + lixisenatide)

- ✓ انسولین های کوتاه اثر باید ۱۰ دقیقه قبل از غذا و رگولار ۳۰-۴۵ دقیقه قبل از غذا تزریق شوند.
- ✓ شبیه ترین رژیم به حالت فیزیولوژیک تزریقات مکرر انسولین ، استفاده بیشتر از انسولین کوتاه اثر و اندازه گیری مکرر قند خون است.
- بطور کلی هر فردی با دیابت نوع یک نیاز به ۰.۴-۱ U/kg انسولین در طی روز دارد که به چندین دوز تقسیم شده و **حدود ۵۰٪ از آن بصورت انسولین پایه (طولانی) تزریق میشود.**

□ برای تخمین نسبت انسولین به کربوهیدرات برای تزریق انسولین پیش از غذا ، از نسبت $\frac{\text{انسولین}}{\text{کربوهیدرات}}$

استفاده می شود که در T1DM نسبت شایع **۱ واحد انسولین به ازای هر ۱۵-۱۰ گرم کربوهیدرات** است که باید قند قبل از غذا را هم بدانیم و مقداری انسولین هم برای قند قبل از غذا در نظر بگیریم

که به ازای هر ۵۰ واحد قند قبل از غذا **بالاتر از هدف** ، **۱ واحد انسولین به انسولین قبل از غذا اضافه می کنیم.**

فرمول دیگر مورد استفاده

$$(kg) \text{ وزن بدن} \times \frac{\text{قند هدف} - \text{قند خون}}{1500}$$

- ✓ رژیم دیگر انسولین مشتمل بر NPH قبل از خواب ، میزان کمی NPH در زمان صبحانه (۲۰-۳۰٪ از میزان NPH در زمان خواب) و انسولین کوتاه اثر قبل از غذا است.

SMBG مکرر (≤ ۴ بار در روز) برای این نوع از رژیم ها ضروری است

- ✓ در گذشته یک رژیم پر کاربرد تزریق دوبار در روز از انسولین NPH در ترکیب با انسولین کوتاه اثر در زمان صبحانه و عصر بوده است . در این رژیم ها اغلب $\frac{2}{3}$ کل انسولین مورد نیاز در صبح (که $\frac{2}{3}$ آن انسولین طولانی اثر و $\frac{1}{3}$ آن انسولین کوتاه اثر است) تجویز می شود. عیب این رژیم این است که بیمار می بایست به یک برنامه محکم از نظر ساعت وعده غذایی و فعالیت روزانه پایبند باشد و اگر محتوای غذایی یا نوع فعالیت را تغییر دهد ، هاپیر یا هیپوگلیسمی رخ می دهد.

- تغییر زمان انسولین طولانی اثر از قبل از وعده غذایی عصر به قبل از خواب ، می تواند سبب جلوگیری از هایپوگلیسمی شبانه و افزایش جبرانی قندخون ناشتا در اثر فعالیت سیستم کانتررگولاتوری شود (**پدیده down**).

دوز انسولین در چنین رژیم های غذایی می بایست بر اساس نتایج SMBG و طبق قوانین کلی زیر تنظیم شود:

۱. FBS با انسولین طولانی اثر شب قبل تعیین می شود.
 ۲. قند قبل از نهار با انسولین کوتاه اثر صبح تعیین می شود.
 ۳. قند قبل از شام با انسولین طولانی اثر صبح تعیین می شود.
 ۴. قند قبل از خواب با انسولین کوتاه اثر قبل از شام تعیین می شود.
- ✓ این رژیم برای T1DM مطلوب نیست، اما در بیماران T2DM نیازمند به انسولین به کار می رود.
- ✓ (CSII) انفوزیون مداوم زیر جلدی انسولین یک روش بسیار موثر در T1DM است.

❖ عوامل دیگری که به کنترل قند کمک می کنند:

- ✓ نقش آمیلین، آمینو اسید، ۳۷ پپتیدی که همراه با انسولین از سلول های بتا ترشح می شود، در هموستاز قند نامشخص است.
- ✓ آنالوگ آمیلین (pramlinitide) می تواند افزایش قند بعد از غذا را در T1DM و T2DM که انسولین مصرف می کنند، کنترل کند.
- ✓ تزریق pramlinitide قبل از غذا سبب کاهش سرعت تخلیه معده میشود و گلوکاگون را سرکوب میکند اما روی سطح انسولین تاثیری ندارد و **برای درمان دیابت نوع یک و دو که از انسولین استفاده میکنند تایید شده است** و سبب کاهش خفیف HbA1C و کنترل نوسانات قند بعد از غذا می شود.

- ✓ در دیابت نوع یک با دوز 15 µg زیر جلدی قبل از هر وعده غذایی آغاز شده و بر اساس تحمل بیمار تا دوز حداکثر 30-60µg افزایش می یابد. در دیابت نوع دو با دوز 60 µg زیرجلدی قبل از هر وعده غذایی آغاز شده و تا حداکثر دوز 120µg قابل افزایش است.

عوارض جانبی اصلی: تهوع و استفراغ است که تنظیم دوز باید بر اساس این عوارض باشد، چون pramlinitide سرعت تخلیه معده را کند می کند و جذب سایر دارو هارا تحت تأثیر قرار می دهد، لذا نباید همراه با سایر داروهای کاهنده حرکات دستگاه گوارش استفاده شود. **در آغاز درمان برای جلوگیری از هایپوگلیسمی باید دوز انسولین کوتاه اثر قبل از وعده غذایی کاهش داده شود** و بعد از آنکه اثر pramlinitide ظاهر شد دوز انسولین تنظیم شود.

- ✓ چون pramlinitide گلوکاگون را سرکوب می کند، اگر بیمار هایپوگلیسمی شود بدن نمی تواند با تولید گلوکاگن جبران کند لذا در بیمارانی که از حمله هایپوگلیسمی خود آگاه نمی شوند نباید استفاده شود.

❖ درمان دیابت نوع دو

- ✓ در T₁DM کنترل قند هدف اصلی است، ولی در T₂DM کنترل عوامل همراه با DM (مثل چاقی، CVD، دیس لیپیدی) و عوارض ناشی از دیابت اهداف مهمتری هستند.
- ✓ قدم اول درمان در T₂DM باید رژیم و ورزش باشد

❖ داروهای کاهنده قند خون:

- ۱- داروهای کاهنده قند خون **بجز انسولین و آمیلین**، در دیابت نوع یک موثر نمی باشند و در بیماران شدیداً بد حال دیابت نوع دو نباید استفاده شوند.
- ۲- در دیابت نوع دو نیز گاهی انسولین اولین اقدام درمانی است.
- ۳- **بی گوانید ها (BIGUANIDES): مت فورمین** داروی اصلی این گروه است، سبب کاهش تولید گلوکوز در کبد و افزایش مصرف محیطی گلوکوز می شود.

نکات مت فورمین:

- ✓ FPG (قند ناشتا) و سطح انسولین را کاهش می دهد
- ✓ پروفایل لیپید را بهبود می بخشد
- ✓ کاهش وزن اندک
- ✓ امروزه انواع آهسته رهش مت فورمین موجود است که عوارض گوارشی کمتری دارد (اسهال، بی اشتها، تهوع، طمع فلزی).
- ✓ دوز شروع باید پایین باشد و سپس هر ۱-۲ هفته بر اساس نتایج SMBG به حداکثر دوز قابل تحمل تا ۲۰۰۰ میلی گرم در روز رسانده شود.
- ✓ مت فورمین در درمان تک دارویی موثر است ولی می توان در ترکیب با سایر داروهای خوراکی و یا انسولین استفاده شود.
- ✓ مصرف طولانی مدت مت فورمین سبب کاهش عوارض میکروواسکولار و احتمال ماکروواسکولار دیابت می شود، اما نتایج در عوارض ماکروواسکولار قطعی نیست.
- عارضه اصلی مت فورمین **اسیدوز لاکتیک** است که بسیار نادر بوده و با انتخاب دقیق بیماران قابل پیشگیری است **مت فورمین نباید در بیماران زیر داده شود:**
 - ۱- اختلال عملکرد متوسط کلیه ($GFR > 45$) یعنی اگر می‌خواهیم شروع کنیم در این gfr نباید شروع کرد ولی اگر قبلاً می‌خورده و الان افت gfr پیدا کرده باید ادجست کنیم.
 - ۲- اسیدوز از هر نوع
 - ۳- CHF نا پایدار (Decompensated)
 - ۴- بیماری کبدی یا هایپوکسمی شدید

- سطح ویتامین B12 با درمان متفورمین کاهش می یابد و باید پایش گردد.
- در بیماران **بستری**، کسانی که قادر به خوردن نیستند (**NPO هستند**) و کسانی که **ماده حاجب دریافت کرده اند** (یا قراره دریافت کنند)، **متفورمین باید قطع گردد** و تا زمان شروع مجدد متفورمین **انسولین جایگزین** گردد.

- ❖ داروهای محرک انسولین (که بر روی کانال پتاسیمی حساس به ATP اثر دارند):
- ✓ بیشترین اثر را در بیماران دیابت نوع دو دارد که کمتر از ۵ سال از شروع بیماری شان گذشته است و هنوز تولید انسولین اندوژن دارند.
- ✓ نسل اول سولفونیل اوره ها (کلرپروپامید ، توالازامید ، تولبوتامید) امروزه استفاده نمی شوند.
- نکات سولفونیل اوره ها:
- ۱- هم قند ناشتا و هم قند بعد از غذا را کاهش می دهند
- ۲- باید با دوز کم شروع شده و با فواصل هر ۱-۲ هفته بر اساس نتایج SMBG افزایش دوز داده شوند.
- ۳- سطح انسولین را افزایش می دهند و باید با فاصله کوتاهی قبل از غذا مصرف شوند
- ۴- مصرف طولانی با کاهش عوارض **میکرو و ماکروواسکولار** همراه است.
- ۵- **گلیسمپرامید و گلیپیزاید** را می توان یکبار در روز تجویز کرد و در افراد مسن **ارجح** هستند.

ریپاگلیناید (Repaglinide)، Nuteglinide، mitiglinide سولفونیل اوره نیستند اما بر روی کانال پتاسیمی حساس به ATP اثر می گذارد. بعلت نیمه عمر کوتاه این داروها، **بلافاصله قبل از غذا** تجویز می شوند تا **قند بعد از غذا** کنترل شود.

عارضه هایپوگلیسمی : داروهای محرک ترشح انسولین بخصوص انواع طولانی اثر، توانایی ایجاد هایپوگلیسمی دارند بخصوص در افراد **مسن**. هایپوگلیسمی عمدتاً ناشی از **تأخیر در وعده غذایی** یا **افزایش فعالیت فیزیکی**، **مصرف الکل** یا **نارسایی کلیه** است. افرادی که دوز بالای این داروها را استفاده می کنند دچار هایپوگلیسمی طولانی مدت و خطرناک می شوند و **باید در بیمارستان تحت نظارت دقیق قرار بگیرند (بستری شوند)**

اغلب سولفونیل اوره ها در کبد متابولیزه می شوند و به ترکیباتی تبدیل می شوند که از راه کلیه قابل دفع است. بنابراین مصرف آنها در **بیماری های قابل توجه کبدی و کلیوی** معقول نیست.

✓ **افزایش وزن** یک عارضه شایع سولفونیل اوره است

- ✓ برخی از سولفونیل اوره ها تداخلات دارویی مهم با **الکل و داروهایی نظیر وارفارین ، آسپرین ، کتوکونازول ، مهار کننده های آلفا گلوکزیداز و فلوکونازول** دارند.
- ✓ **افزایش خطرات کاردیووسکولار** با سولفونیل اوره دیده شده ولی افزایش مورتالیتی قلبی همراه با گلی بوراید و سایر ترکیبات نشان داده نشده است.

داروهای محرک انسولین : (داروهایی که اثر GLP-1 را تقویت می کنند)

- ✓ اینکرتین ها ترشح انسولین به واسطه ی گلوکوز را تقویت می کنند و در درمان T2DM کاربرد دارند.
 - ✓ این دارو ها هایپوگلیسمی ایجاد نمی کنند چون ترشح انسولین وابسته به گلوکوز می باشد .
- اگونیست های گیرنده GLP-1 اثرات زیر را دارند :

. ترشح انسولین به واسطه گلوکز

. سرکوب گلوکاگون

. کاهش سرعت تخلیه معده

- ✓ بیشتر بیماران **کاهش وزن متوسط** و سرکوب اشتها را تجربه می کنند.

GLP-1 اگونیست کوتاه اثر : Exenatide , lixisenatide

GLP-1 اگونیست طولانی اثر : liraglutide , Exenatide , albiglutide , dulaglutide , lixisenatide

- ✓ انواع کوتاه اثر، **قند بعد از غذا را کاهش** می دهند
- ✓ انواع طولانی اثر **هم قند بعد از غذا و هم قند ناشتا** را کاهش می دهند.
- ✓ گیرنده GLP-1 در پانکراس ، دستگاه گوارش و مغز وجود دارد.

لیراگلویتاید:

- ✓ با اتصال به آلبومین و سایر پروتئین های سرم ، نیمه عمر طولانی پیدا می کند .
- ✓ دوزهای بالای Liraglutide علاوه بر کاهش قند خون ، برای **کاهش وزن در درمان چاقی تأیید شده است**.
- ✓ سبب **کاهش وقایع CVD** در بیماران CVD و T2DM می شود.
- ✓ میزان **بیماری مزمن کلیوی** را کم می کند.

سماگلوتايد :

- ✓ وقایع قلبی عروقی و بیماری مزمن کلیوی را کاهش می دهد
- ✓ ریسک عوارض رتینوپاتی را افزایش می دهد.
- ✓ سایر GLP-1 اگونیست ها روی CVD اثر ندارند
- دوز شروع این داروها باید کم باشد تا عوارض گوارشی به حداقل برسد. عارضه جانبی اصلی **تروغ** ، استفراغ و اسهال است.
- از این گروه می توان در ترکیب با مت فورمین ، سولفونیل اوره ها و تiazolidinediones ها استفاده کرد.
- ✓ برای جلوگیری از هایپوگلیسمی در برخی از بیماران ممکن است لازم باشد که دوز داروهای محرک ترشح انسولین را کاهش داد.
- در موشها سبب افزایش ریسک **کنسر C-cell تیروئید شده است لذا در افراد با سابقه کارسینوم مدولاری تیروئید ، MEN یا بیماری های پانکراس کنتراندیکه هستند**.
- این داروها سیر T2DM را تغییر می دهند.

مهارکننده های DPP-IV (sitagliptin , linagliptin)

- ✓ مانع از تخریب GLP-1 اندوژن می شوند در نتیجه اثر انکرتین را تقویت می کنند.
- ✓ بدون ایجاد هایپوگلیسمی و بدون افزایش وزن ، سبب افزایش ترشح انسولین می شوند
- ✓ روی قند خون بعد از غذا اثر می گذارند.
- ❖ در بیمارانی که مشکلات پانکراس دارند و در ریسک پانکراتیت هستند (الکلی های قهار ، سطح خیلی بالای تری گلیسیرید ، هایپرکلسمی) **نباید استفاده شود.**
- ✓ می توان در ترکیب با سایر داروها یا به تنهایی استفاده کرد
- ✓ در بیماران با نارسایی کلیوی باید **تعدیل دوز داده** شود.

مهارکننده های آلفا گلیکوزیداز (Acarbose, miglitol):

- ✓ تأخیر در جذب گلوکوز در روده ها
- ✓ سبب کاهش قند خون بعد از غذا می شوند
- ✓ قبل از غذا استفاده می شوند. در لومن روده با مهار آنزیمی که سبب شکسته شدن الیگوساکاریدها به قند های ساده می شوند ، سبب کاهش قند خون بعد از غذا می شوند.

✓ **عوارض اصلی** شامل اسهال ، نفخ و اتساع شکم است می توان با افزایش تدریجی دوز دارو از آن پیشگیری کرد.

□ این داروها **سطح سولفونیل اوره را افزایش می دهند** و خطر هایپوگلیسمی را افزایش می دهند پس باید دوز سولفونیل اوره کم بشه.

□ **نباید بصورت همزمان با رزین های صفراوی و آنتی اسید** استفاده شوند و در بیماری های التهابی روده (IBD)، گاستروپارزی ، $Cr > 2 \text{ mg/dl}$ نباید استفاده شوند.

✓ به اندازه سایر داروهای ضد دیابت در کاهش HbA1C موثر نیستند.

□ **اگر در مصرف این داروها هایپوگلیسمی رخ بدهد** ، بیمار باید **گلوکوز** مصرف کند زیرا سایر کربوهیدرات های پیچیده با تأخیر جذب خواهند شد.

تiazolidinedione ها (Pioglitazone, rosiglitazone):

✓ با اتصال آدیپوسیتها سبب **کاهش مقاومت به انسولین** می شوند.

✓ سبب **کاهش تجمع چربی در کبد** و بهبود ذخیره اسید های چرب می گردد (درمان کبد چرب)

✓ سبب توزیع مجدد چربی از تنه به نواحی محیطی می شوند.

✓ سطح انسولین در گردش خون کاهش می یابد که نشانگر کاهش مقاومت به انسولین است.

✓ توصیه FDA این است که قبل از شروع درمان **عملکرد کبد بررسی شود**.

□ اختلال متوسط آنزیم های کبدی ممکن است بعلت کبد چرب زمینه ای باشد و مانعی برای شروع درمان نیست و حتی بعلت کاهش چربی کبد، با **شروع درمان آنزیم های کبدی کاهش می یابد**.

Rosiglitazone سبب **افزایش LDL , HDL , TG بطور خفیف** می شود.

Pioglitazone سبب **افزایش HDL** به مقدار بیشتر و **افزایش LDL** به مقدار اندک و **کاهش TG** می شود.

□ تiazolidinedione ها سبب **افزایش وزن (۳-۲ کیلوگرم)** میشوند

□ سبب افت خفیف در هماتوکریت و افزایش اندک در حجم پلاسما می شوند

□ ادم محیطی و CHF ایجاد می کند لذا **در بیماران نارسایی قلبی کلاس ۳ و ۴ و بیماری کبدی کمتر اندیکه است**.

□ همچنین سبب **بدتر شدن ادم ماکول** می شود.

□ ریسک **شکستگی استخوان** در زنان **منوپوز** را افزایش می دهد.

□ سبب **القای تخمک گذاری** در زنان با PCO می شود (در PCO استفاده می شود)

- ✓ بیخطر بودن این دارو در طی بارداری مشخص نمی باشد (بهتر است حین بارداری مصرف نشوند).
- **پیوگلیتازون** ممکن است ریسک **کنسر مثانه** را افزایش دهد
- **پیوگلیتازون** ریسک سکته مغزی مجدد و سکته قلبی را در بیمارانی که مقاومت به انسولین دارند ولی هنوز دیابتی نشده اند و سابقه CVA یا TIA داشته اند را کاهش می دهد!!

مهارکننده های هم انتقالی سدیم و گلوکز ۲ (SGLT₂) Canagliflozin, dapagliflozin

- ✓ سبب دفع گلوکز در ادرار می شوند.
- ✓ اثری روی ترشح یا حساسیت به انسولین ندارد.
- ✓ سبب **کاهش وزن متوسط** می شود.
- ✓ کاهش فشار خون سیستولی درحد 3-6 mmHg رخ می دهد.
- به دلیل دفع ادراری گلوکز، **عفونت های ادراری در زنان و مردان شایع است.**
- ✓ سبب کاهش حجم داخل عروقی و اختلال حاد عملکرد کلیه (AKI) می تواند بشود.
- ✓ مهار SGLT₂ در سلول آلفا پانکراس می تواند سبب افزایش گلوکاگون و در نتیجه افزایش تولید گلوکز در کبد و کتون بشود.
- **DKA یوگلیسمیک (Euglycemic) در زمان بیماری های حاد یا وقتی که در اثر استرس نیاز به انسولین افزایش می یابد ممکن است رخ بدهد.**

امپاگلیفلوزین و کاناگلیفلوزین:

- ۱- وقایع CVD و تمامی علل مرگ و میر ناشی از کاردیووسکولار را در T₂DM که CVD اثبات شده دارند کم می کنند
- ۲- سبب کاهش نفروپاتی می شوند.
- ۳- کاهش بستری در بیمارستان بعلت CHF می شوند.
- با مصرف **داپاگلیفلوزین** ریسک **کنسر مثانه** وجود دارد.
- **کاناگلیفلوزین** با افزایش ریسک **آمپوتاسیون ساق و پا و شکستگی استخوان** در ارتباط است.

TABLE 397-5 Agents Used for Treatment of Type 1 or Type 2 Diabetes						
	MECHANISM OF ACTION	EXAMPLES*	HBA _{1c} REDUCTION (%) ^b	AGENT-SPECIFIC ADVANTAGES	AGENT-SPECIFIC DISADVANTAGES	CONTRAINDICATIONS
Oral						
Biguanides ^c	↓ Hepatic glucose production	Metformin	1–2	Weight neutral, do not cause hypoglycemia, inexpensive, extensive experience, ↓ CV events	Diarrhea, nausea, lactic acidosis, vitamin B12 deficiency	Renal insufficiency (see text for GFR <45 mL/min), CHF, radiographic contrast studies, hospitalized patients, acidosis
α-Glucosidase inhibitors ^{c**}	↓ GI glucose absorption	Acarbose, miglitol, voglibose	0.5–0.8	Reduce postprandial glycemia	GI flatulence, liver function tests	Renal/liver disease
Dipeptidyl peptidase IV inhibitors ^{c***}	Prolong endogenous GLP-1 action; ↑ Insulin, ↓ glucagon	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin	0.5–0.8	Well tolerated, do not cause hypoglycemia	Angioedema/urticarial and immune-mediated dermatologic effects	Reduced dose with renal disease
Insulin secretagogues: Sulfonylureas ^c	↑ Insulin secretion	Glibornuride, gliazide, glimepiride, glipizide, glyquidone, glyburide, glycopyramide	1–2	Short onset of action, lower postprandial glucose, inexpensive	Hypoglycemia, weight gain	Renal/liver disease
Insulin secretagogues: Nonsulfonylureas ^{c***}	↑ Insulin secretion	Mitiglinide, nateglinide, repaglinide	0.5–1.0	Short onset of action, lower postprandial glucose	Hypoglycemia	Renal/liver disease
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors ^{c**}	↑ renal glucose excretion	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	0.5–1.0	do not cause hypoglycemia, ↓ weight and BP; see text for CVD effect	Urinary and genital infections, polyuria, dehydration, exacerbate tendency to hyperkalemia and DKA; see text	Moderate renal insufficiency, insulin-deficient DM
Thiazolidinediones ^{c**}	↓ Insulin resistance, ↑ glucose utilization	Pioglitazone, rosiglitazone	0.5–1.4	Lower insulin requirements	Peripheral edema, CHF, weight gain, fractures, macular edema	CHF, liver disease
Parenteral						
Amylin agonists ^{c****}	Slow gastric emptying, ↓ glucagon	Pramlintide	0.25–0.5	Reduce postprandial glycemia, weight loss	Injection, nausea, ↑ risk of hypoglycemia with insulin	Agents that also slow GI motility
GLP-1 receptor agonists ^{c***}	↑ Insulin, ↓ glucagon, slow gastric emptying, satiety	Albiglutide, dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide	0.5–1.0	Weight loss, do not cause hypoglycemia; see text for CVD effect	Injection, nausea, ↑ risk of hypoglycemia with insulin secretagogues	Renal disease, agents that also slow GI motility; medullary carcinoma of thyroid, pancreatic disease
Insulin ^{c*****}	↑ Glucose utilization, ↓ hepatic glucose production, and other anabolic actions	See text and Table 397-4	Not limited	Known safety profile	Injection, weight gain, hypoglycemia	
Medical nutrition therapy and physical activity ^a	↓ Insulin resistance, ↑ insulin secretion	Low-calorie, low-fat diet, exercise	1–3	Other health benefits	Compliance difficult, long-term success low	

سایر داروها برای درمان T2DM

رزین متصل شونده به اسید صفراوی :

- ✓ colesevelam در درمان T2DM تأیید شده است.
- ✓ مکانیسم آنها در کاهش قند خون نامشخص است.
- ✓ شایعترین عوارض گوارشی هستند (یبوست ، درد شکم ، تهوع).
- ✓ سبب افزایش TG میشوند لذا در افرادی که مستعد هایپرتری گلیسریدمی هستند می بایست با احتیاط مصرف شوند.

بروموکریپتین :

- ✓ اگونیست گیرنده دوپامین است و در درمان دیابت تأیید شده اما نقش آن هنوز مشخص نیست.

انسولین در درمان T₂DM :

- انسولین می بایست به عنوان جزئی از درمان در بیماران T₂DM مد نظر باشد. بخصوص افرادی که لاغر هستند و یا کسانی که کاهش وزن شدید پیدا کرده اند و کسانی که بعلت بیماری کبدی یا کلیوی شدید امکان تجویز داروی خوراکی نیست یا بیماران بستری در بیمارستان و بیماری های حاد.

- شروع درمان با دوز منفرد از انسولین طولانی اثر (0.2-0.4 U/kg/day) در زمان عصر یا قبل از خواب (NPH ، گلارژین ، دیمتر ، دکلودک) شروع میشود.
- ✓ انسولین منفرد شب موثر تر از انسولین منفرد صبح است.
- ✓ گلارژین (5-15 U/day or 0.1u/kg/day). این میزان از انسولین براساس نتایج SMBG ۱۰٪ تغییر داده می شود (کم یا زیاد)

❖ انتخاب اولین داروی پایین آورنده قند:

- ✓ عدد قند خون و هدف کنترل قند در هر بیمار تعیین کننده داروی انتخابی اول است.
- ✓ قدم اول تغذیه و فعالیت فیزیکی است
- ✓ در هایپرگلیسمی خفیف (۱۲۶-۱۹۹) در اغلب بیماران به درمان تک دارو به خوبی پاسخ می دهد
- ✓ در هایپرگلیسمی متوسط (۲۵۰-۲۰۰ mg/dl) اغلب نیاز به بیش از یک داروی خوراکی یا انسولین دارد.
- ✓ هایپرگلیسمی شدید تر (۲۵۰ mg/dl و بالاتر) ممکن است بصورت نسبی به داروی خوراکی پاسخ بدهند اما بعید است که نرموگلیسمیک شوند (انسولین لازمه)

انسولین بعنوان اولین خط درمان در کسانی که هایپرگلیسمی شدید (۲۵۰-۳۰۰ mg/dl) دارند و یا علائم هایپرگلیسمی دارند استفاده میشه. البته وقتی به هدف درمانی کنترل قند رسیدیم می توان انسولین را قطع کرد و با خوراکی ادامه دهیم.

نکات کلی داروها

۱. اثر محرک های انسولین ، اگونیست گیرنده GLP-1 ، مهار کننده DPP-IV ، مهار کننده آلفا گلیکوزیداز و مهار کننده SGLT₂ در کاهش قندخون فوری است اما بی گوانیدها و تیاژولیدینونها با تأخیر چند هفته ای شروع می شود.
۲. بجز انسولین و داروهای تحریک کننده ترشح انسولین سایر داروها بصورت مستقیم هایپرگلیسمی نمی دهند.

۳. FDA و IDF مت فورمین را بعنوان داروی اول در تمام موارد (مگر ممنوعیت ها) پیشنهاد می کنند زیرا اثر بخشی و عوارض آن شناخته شده است و ارزان قیمت است.

تعدادی از درمان های ترکیبی که موفق بوده اند:

- ۱- مت فورمین + داروی خوراکی دوم
 - ۲- مت فورمین + اگونیست گیرنده GLP-1
 - ۳- مت فورمین + انسولین
 - ۴- انسولین طولانی اثر + اگونیست گیرنده GLP-1
- ✓ مکانیسم اثر داروی اول و دوم باید متفاوت باشد تا اثر هم افزایی داشته باشد.
- ✓ بیمارانی که CVD دارند ، empaglifluzie ,canaglifluzine و لیراگلوتاید باید مدنظر باشد.
- چندین ترکیب با دوزهای ثابت از داروهای خوراکی موجود می باشد اما اثر بخشی بیشتری نسبت به، به حداکثر رساندن داروی اول ندارد.

- ✓ اگر با ترکیب دو دارو به هدف نرسیدیم ، (بر اساس HbA1C سه ماهه) **داروی خوراکی سوم یا اگونیست گیرنده GLP-1 یا انسولین** باید اضافه شود.
- زمانی که نیاز به انسولین خیلی زیاد شود (U/kg ۱-۲ در روز) ، انسولین اندوژن کاهش می یابد و مقاومت به انسولین بالاست. در افرادی که نیاز به بیش از U/kg ۱ در روز از انسولین طولانی اثر دارند باید درمان ترکیبی با مت فورمین یا تیاژولیدیندیون مد نظر قرار گیرد.
- ترکیب انسولین + تیاژولیدیندیون سبب افزایش وزن و ادم محیطی می شود و نیاز به کاهش دوز انسولین برای جلوگیری از هایپوگلیسمی دارد.
- افرادی که **بیش از ۲۰۰ واحد انسولین** در روز نیاز دارند میتوان از **انسولین تغلیظ شده** استفاده کرد.

❖ درمان های جراحی :

- ✓ پیوند کامل پانکراس در T1DM سبب نرمال شدن قند می شود.
- ✓ پیوند سلول های جزیره ای روش کمتر تهاجمی است که در T1DM می تواند انجام داد ولی فعلا در حد تحقیقاتی است.
- از آن جایی که دارو های سرکوب گر ایمنی بعد از پیوند عوارض زیادی دارند ، **پیوند برای بیمارانی انجام می شود که به دلیل دیگری (مثل پیوند کلیه) ایمونوساپرسیو دریافت می کنند** یا از نظر متابولیک بسیار ناپایدار هستند.

- ✓ در بیمارانی که بعلت پانکراتیت مزمن کاندید پانکراتکتومی برای کنترل درد هستند، می توان پیوند اتولوگ سلول جزیره ای انجام داد تا از بروز DM پس از پانکراتکتومی جلوگیری کرد.
- جراحی متابولیک (جراحی باریاتریک) که در درمان چاقی در بیماران T2DM استفاده می شود اثر بخش است و گاهی بصورت دراماتیک سبب از بین رفتن دیابت و یا کاهش نیاز به داروهای ضد دیابت می شود. اثر بخشی این جراحی در دیابتی های تیپ ۲ چاق بیش از درمان دارویی بوده است و طبق ADA جراحی باریاتریک در T2DM و BMI >30 که با درمان بهینه قند، هنوز به کنترل نرسیده اند توصیه شده است.

اختلالات حاد ناشی از هایپرگلیسمی شدید:

- ✓ هر بیمار T2DM و T1DM با هایپرگلیسمی شدید (BS >250 mg/dl) باید از نظر ثبات بالینی شامل وضعیت هیدراتاسیون و وضعیت هوشیاری ارزیابی شود. اگرچه خیلی از بیماران دیابتی با هایپرگلیسمی علائم اندکی دارند، باید از نظر DKA و HHS ارزیابی شوند.
- ✓ در T1DM زمانی که هایپرگلیسمی شدید وجود دارد (BS >250 mg/dl) یا در بیماری حاد با علائمی مثل تهوع، استفراغ و درد شکم باید کتون بعنوان شاخص DKA چک شود. اندازه گیری بتا هیدوکسی بوتیرات سرم نسبت به کتون ادرار ارجح است چون در تست ادرار فقط استواسئات و استون چک می شود.
- ✓ در گذشته DKA علامت شاخص T1DM شناخته می شد اما در برخی بیماران T2DM که تحت درمان با داروی خوراکی دیابت هستند نیز می تواند ایجاد شود.
- ✓ HHS بطور اولیه در T2DM دیده می شود.

کتواسیدوز دیابتی DKA:

- ✓ علائم (جدول ۷-۳۹۷) معمولاً در طی ۲۴ ساعت اتفاق می افتد.
- ✓ تهوع و استفراغ اغلب بارز هستند و وجود تهوع استفراغ در یک فرد دیابتی نیازمند بررسی از نظر DKA است.
- ✓ درد شدید شکم می تواند پانکراتیت یا پارگی احشاء را تقلید کند.
- ✓ هایپرگلیسمی منجر به گلوکوزوری، کمبود حجم و تاکی کاردی می شود. از دست رفتن حجم و وازودیلاتاسیون عروق محیطی سبب افت فشار می شود.

- ✓ تنفس (kussmaul) کوسمال و بوی میوه در تنفس بیمار (ثانویه به اسیدوز متابولیک و افزایش استون) یافته های کلاسیک DKA هستند .
- ✓ لتارژی و CNS دپرن می تواند به کما بینجامد و در DKA شدید رخ داده باید فوراً سایر علل افت هوشیاری مثل عفونت و هایپوکسی بررسی شوند.
- ✓ ادم مغزی یک عارضه بسیار جدی است و اغلب در بچه ها دیده میشود.
- ✓ حتی در غیاب تب، علائم عفونت بعنوان عامل ایجاد کننده DKA باید بررسی شود.

TABLE 397-7 Manifestations of Diabetic Ketoacidosis	
Symptoms	Physical Findings
Nausea/vomiting	Tachycardia
Thirst/polyuria	Dehydration/hypotension
Abdominal pain	Tachypnea/Kussmaul respirations/ respiratory distress
Shortness of breath	Abdominal tenderness (may resemble acute pancreatitis or surgical abdomen)
Precipitating events	Lethargy/obtundation/cerebral edema/possibly coma
Inadequate insulin administration	
Infection (pneumonia/UTI/ gastroenteritis/sepsis)	
Infarction (cerebral, coronary, mesenteric, peripheral)	
Drugs (cocaine)	
Pregnancy	

TABLE 397-6 Laboratory Values in Diabetic Ketoacidosis (DKA) and Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS) (Representative Ranges at Presentation)		
	DKA	HHS
Glucose,* mmol/L (mg/dL)	13.9–33.3 (250–600)	33.3–66.6 (600–1200)
Sodium, meq/L	125–135	135–145
Potassium ^{a,b}	Normal to ↑	Normal
Magnesium ^a	Normal	Normal
Chloride ^a	Normal	Normal
Phosphate ^{a,b}	Normal	Normal
Creatinine	Slightly ↑	Moderately ↑
Osmolality (mosm/mL)	300–320	330–380
Plasma ketones ^a	++++	+/-
Serum bicarbonate, ^a meq/L	<15	Normal to slightly ↓
Arterial pH	6.8–7.3	>7.3
Arterial Pco ₂ , ^a mmHg	20–30	Normal
Anion gap ^a (Na – [Cl + HCO ₃])	↑	Normal to slightly ↑

^aLarge changes occur during treatment of DKA. ^bAlthough plasma levels may be normal or high at presentation, total-body stores are usually depleted.

❖ پاتوفیزیولوژی :

- ۱- کمبود مطلق یا نسبی انسولین
- ۲- افزایش هورمونهای کانتررگولانوری است (**گلوکاگون** ، کتکول آمین ، کورتیزول و هورمون رشد)
- ۳- مارکرهای التهابی (سایتوکین ها، CRP) در DKA و HHS افزایش می یابند.
- ۴- کاهش انتقال دهنده GLUT4 می شود که سبب اختلال در برداشت گلوکوز در عضله اسکلتی و بافت چربی می شود و متابولیسم گلوکوز در داخل سلول کم میشود.
- ۵- کتوز ناشی از افزایش آزاد سازی اسید چرب آزاد از بافت چربی است در حالت عادی اسید چرب آزاد در کبد به VLDL تبدیل میشوند، اما در DKA جهت افزایش گلوکاگون متابولیسم کبدی تغییر کرده و از طریق فعال شدن آنزیم I crantine palmitoyltransforeanse کتون تولید می شود. این آنزیم برای ورود اسید چرب به داخل میتوکندری ضروری است.
- ۶- در PH نرمال کتون بادی ها توسط بی کربنات خنثی می شوند. وقتی که ذخایر بی کربنات تخلیه شود اسیدوز متابولیک رخ می دهد.

❖ اختلالات آزمایشگاهی و تشخیص :

وجود ۳ شرط همزمان لازم است:

- ۱- هایپرگلاسمی ($BS > 250 \text{ mg/dl}$)
 - ۲- کتوز
 - ۳- اسیدوز متابولیک ($\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/L}$) همراه با افزایش آنیون گپ)
- گاهی قند خون فقط اندکی افزایش یافته است و ممکن است نرمال هم باشد (euglycemic DKA). این حالت در بیمارانی که تحت درمان با **مهارکننده های SGLT₂ هستند** دیده می شود.
- ✓ علی رغم اینکه **محتوای پتاسیم کل بدن کم می شود**، پتاسیم سرم در بدو تظاهرات ممکن است ثانویه به اسیدوز و کاهش حجم کمی افزایش یافته باشد.
 - ✓ ذخایر کلی کلسیم و کلر و فسفر و منیزیم در بدن کاهش می یابد اما ضرورتاً این کاهش در سطح سرمی بروز پیدا نمی کند (بعلت کاهش حجم و هایپرگلاسمی)
 - ✓ لکوسیتوز، هایپرتریگلیسریدمی و هایپرلیپوپروتئینی اغلب یافت می شود.

□ **هیپرآمیلازمی**، بخصوص وقتی که همراهی با درد شکم باشد، نشانگر **پانکراتیت** است، اگرچه منشأ آمیلاز در DKA اغلب از غدد بزاقی است و برای تشخیص پانکراتیت تشخیصی نیست و اگر به پانکراتیت شک کردیم **باید لیپاز چک کنیم**.

سدیم اندازه گیری شده سرم پایین است (به ازای هر 100mg/dl قند بالاتر از 1.6 mmol/L، ۱۰۰ سدیم کاهش می یابد). سدیم نرمال در DKA نشانگر کاهش حجم شدید تر است.

□ اسمولالیتی محاسبه شده سرم $2(NA+K) + GLU/18 + BUN/2.8$ بطور خفیف تا متوسط افزایش یافته است اما اسمولالیتی نسبت به HHS پایین تر است.

✓ در DKA تولید بتا هیدروکسی بوتیرات ۳ برابر بیشتر از استوستات است اگرچه در تست های معمول شناسایی کتون (نوار نیترو پروساید)، استوستات شناسایی می شود.

□ داروهای خاصی مثل **کاپتوپریل یا پنی سیلایم** سبب مثبت کاذب شدن واکنش با نوار نیتروپروساید می شوند (تست کتون معمولی مثبت کاذب میشه)

اندازه گیری بتا هیدروکسی بوتیرات سرم یا ادرار ارجح است چون به طور دقیق تری سطح کتون موجود در بدن را نشان می دهد.

✓ سطح هایپرگلیسمی و میزان اسیدوز با هم ارتباط ندارند

✓ کتون اساس تشخیص DKA است و می توان با آن DKA را از هایپرگلیسمی ساده افتراق داد.

تشخیص های افتراقی DKA :

- ۱- کتوز ناشی از گرسنگی (معمولا قند بالا ندارند)
- ۲- کتواسیدوز الکلی (معمولا بی کربنات $< 15\text{mg/dl}$ است)
- ۳- سایر انواع اسیدوز ها با آنیون گپ بالا

❖ درمان DKA

- ✓ اگر بیمار استفراغ یا کاهش سطح هوشیاری دارد باید NGT تعبیه کنیم که از آسپیراسیون جلوگیری شود.
- ✓ اساس درمان در DKA ارزیابی مکرر از نظر بهبود اختلالات متابولیک است.
- ✓ یک جدول کامل از علائم حیاتی، مایعات دریافتی و دفع بیمار، یافته های آزمایشگاهی و انسولین تجویز شده باید تعبیه شود.
- ✓ بعد از شروع **نرمال سالین** بولوس اولیه، جایگزینی سدیم و آب آزاد باید در طی ۲۴ ساعت بعدی انجام شود (اغلب ۳-۵ لیتر)
- ✓ وقتی همودینامیک پایدار شود و جریان ادراری کافی برقرار شد سرم باید بر اساس میزان کمبود مایع به **نیم نرمال** تغییر یابد.
- ✓ روش دیگر شروع سرم **رینگر لاکتات** است که هایپرکلرمی ناشی از نرمال سالین را کاهش می دهد.
- ✓ معمولاً انسولین وریدی کوتاه اثر از 0.1 u/kg وزن بدن بلافاصله تجویز می شود و در ادامه درمان انفوزیون انسولین به میزان 0.1 u/kg/h از انسولین رگولار تجویز می شود، چون کنترل سرعت انفوزیون با آن آسان است.
- ✓ هم چنین می توان با انسولین کوتاه اثر آنالوگ هم بصورت زیر جلدی درمان را انجام داد.
- ✓ انسولین وریدی تا زمانی که اسیدوز از بین برود و از نظر متابولیک پایدار شود ادامه می یابد.
- ✓ انسولین طولانی اثر + انسولین کوتاه اثر زیر جلدی، **در اولین زمانی که بیمار قادر به خوردن بود** باید آغاز شود زیرا سبب کوتاه شدن زمان بستری بیمار می شود.
- ✓ معمولاً قند خون با سرعت $50-100 \text{ mg/dl}$ در ساعت کاهش می یابد.
- کاهش قند خون در ۱-۲ ساعت اول ممکن است سریعتر باشد و ناشی از افزایش حجم است، **وقتی قند خون به $200-250 \text{ mg/dl}$ رسید باید به سرم نیم نرمال، محلول قندی اضافه شود تا قند خون $150-200 \text{ mg/dl}$ حفظ شود و انفوزیون انسولین نیز برای جلوگیری از کتوز باید ادامه یابد.**
- **اصلاح سریعتر قند سبب بروز ادم مغزی می شود.**
- ✓ با بهبود کتوز، بتا هیدروکسی بوتیرات به استواسات تبدیل می شود و تست آزمایشگاهی با نوار نیتروپروساید **مثبت تر** می شود.

- ✓ بسته به میزان افزایش کلر ، آنیون گپ (و نه بی کربنات !) نرمال می شود .
- ✓ اسیدوز هایپرکلرمیک (با بی کربنات $15-18 \text{ mmol/l}$) اغلب در پی **درمان موفق** رخ می دهد و بتدریج با بازسازی بی کربنات و دفع کلر از کلیه اصلاح می شود.

اصلاح و جایگزینی پتاسیم بعد از برقراری جریان ادراری و اثبات سطح نرمال پتاسیم باید صورت پذیرد. اگر سطح پتاسیم اولیه بالاست ، باید اصلاح پتاسیم تا زمان نرمال شدن سطح سرمی آن به تعویق افتد.

- ✓ اضافه کردن $20-40 \text{ meq}$ پتاسیم به هر لیتر مایع دریافتی منطقی است اما ممکن است پتاسیم بیشتری نیاز شود.
- ✓ برای کاهش حجم کلر دریافتی می توان بجای پتاسیم کلراید از پتاسیم فسفات یا پتاسیم استات استفاده کرد.

✓ هدف **حفظ پتاسیم به بالاتر از $3/5 \text{ meq/l}$ است.**

□ علی رغم کاهش بی کربنات ، جایگزینی بی کربنات نیاز نمی باشد.

در واقع جایگزینی بی کربنات و اصلاح سریع اسیدوز سبب **اختلال عملکرد قلب ، کاهش اکسیژن رسانی بافتی و تشدید هایپوکالمی و در بچه ها سبب ادم مغزی** نیز می شود.

- با این حال در صورت اسیدوز شدید (**شریانی $\text{PH} < 7$**) ، طبق توصیه ADA ، تجویز 50 meq/l از سدیم بی کربنات در 200 سی سی آب مقطر به همراه 10 meq/l پتاسیم کلراید به مدت 2 ساعت انفوزیون تا رسیدن PH به بالاتر از 7 صورت می گیرد .

□ **هایپوفسفاتی** می تواند رخ بدهد اما در مطالعات تجویز فسفات سودمند نبوده است . **اگر**

فسفات کمتر از 1 meq/l بود ، با مانیتور کردن سطح کلسیم سرم ، **جایگزینی فسفات باید مدنظر باشد.**

□ **هایپومنیزیمی** در طی درمان DKA می تواند رخ بدهد و باید اصلاح شود.

عوارض و مورتالیتی :

- ✓ با درمان مناسب ، مورتالیتی ناشی از DKA کمتر از یک درصد است و بیشتر ناشی از عامل زمینه ای ایجاد کننده مثل عفونت یا سکته قلبی است .
- ✓ ترومبوز وریدی ، خونریزی گوارش فوقانی و ARDS در DKA کامپلیکه رخ می دهد.

✓ عارضه اصلی غیرمتابولیک درمان DKA ادم مغزی است و اغلب در بچه ها در حینی که DKA در حال اصلاح است رخ میدهد. علت ادم مغزی و بهترین درمان آن مشخص نیست، اما از مایع درمانی بیش از حد و اصلاح سریع قند خون باید پرهیز شود.

برای پیشگیری از dka در طی بیماری حاد :

۱. اندازه گیری مکرر قند خون
۲. چک کتون ادرار اگر قند خون بیش از 250 mg/dl بود.
۳. مصرف مایعات برای حفظ هیدراتاسیون
۴. ادامه یا افزایش انسولین
۵. اگر دهیدراتاسیون ، استفراغ یا قند کنترل نشده ایجاد شد ، مراجعه به پزشک انجام شود.

Hyperglycemic Hyperosmolar state

تظاهرات بالینی :

- ✓ اغلب در بیماران مسن مبتلا به T2DM با شرح حالی از چند هفته پلی اوری + کاهش وزن + کاهش مصرف مواد غذایی که بدنبال کاهش سطح هوشیاری بوده + لتارژی + کما
- ✓ معاینه فیزیکی : دهیدراتاسیون شدید و افت فشار ، تاکی کاردی و تغییر هوشیاری.
- بطور قابل توجهی علائم تهوع ، استفراغ ، درد شکم و تنفس کوسمال که شاخص DKA هستند وجود ندارند.

پاتوفیزیولوژی : کمبود نسبی انسولین و کاهش مایعات دریافتی علت زمینه ای HHS هستند. علت کتوز در HHS نامشخص است، شاید علتش کمبود نسبی انسولین است ولی کمبود انسولین به شدت DKA نیست.

- ✓ در HHS نسبت به DKA سطح هورمون های کانتررگولاتوری و اسید چرب آزاد کمتر است
- ✓ سطح کتون معمولاً کمتر از dka است.

❖ یافته های آزمایشگاهی و تشخیص :

- ۱- هایپرگلاسمی قابل توجه (قندخون حتی ممکن است بالاتر از 1000 mg/dl باشد)
- ۲- هایپراسمولالیتی (بیش از 350 mosmol/dl)
- ۳- ازوتمی پره رنال + سدیم نرمال یا کمی پایین است (اصلاح نشده)

- ۴- برخلاف DKA اسیدوز یا کتونمی خفیف است یا اصلا وجود ندارد.
- ۵- اسیدوز با آنیون گپ بالا در حد خفیف ممکن است ثانویه بر **اسیدوز لاکتیک** وجود داشته باشد.
- ۶- اگر کتونوری متوسط وجود داشته باشد، ناشی از **گرستگی** است.

❖ درمان HHS:

- ✓ درمان DKA و HHS وجه مشترک دارند.
- ✓ در HHS دهیدراتاسیون شدید تر است.
- ✓ حتی با درمان مناسب، مورتالیتی HHS نسبت به DKA بیشتر است (تا ۱۵٪).
- ✓ مایع درمانی با هدف پایدار کردن همودینامیک آغاز می شود (۱-۳ لیتر نرمال سالین در طی ۲-۳ ساعت اول) در این شرایط اگر سدیم سرم بالاتر از 150 meq/l بود باید از **سرم نیم نرمال** استفاده کنیم.
- ✓ **بعد از پایدار شدن همودینامیک، جایگزینی مایعات با سرم های هایپوتونیک (نیم نرمال و سپس ۵٪ DW) صورت گیرد** (سرعت 200-300 CC/H از سرم هایپوتونیک)
- ✓ جایگزینی پتاسیم اغلب ضروری است و سطح پتاسیم باید مانیتور شود.
- ✓ ممکن است همراه با کمبود منیزیم باشد که باید اصلاح شود.
- ✓ هایپوفسفاتی ممکن است در سیر درمان رخ بدهد که با تجویز پتاسیم فسفات و شروع تغذیه خوراکی اصلاح میشود.
- ✓ میزان مناسب انسولین 0.1 U/kg IV بولوس و سپس 0.1 U/kg/h به شکل انفوزیون است. اگر قند پایین نیامد، سرعت انفوزیون را دو برابر می کنیم و مثل DKA وقتی قند به 200-250 mg/dl رسید **باید قند به مایعات دریافتی اضافه شود** و انسولین به 0.1-0.02 u/kg/h کاهش یابد
- ✓ انسولین وریدی باید تا زمان ایجاد تحمل خوراکی در بیمار و شروع انسولین زیر جلدی ادامه یابد.
- ✓ بیمار باید با انسولین ترخیص شود، اگرچه در بعضی بیماران می توان بعدا درمان را به داروهای خوراکی تغییر داد.

❖ مدیریت بیماران دیابتی بستری در بیمارستان :

- ✓ در هنگام بستری وضعیت کنترل قند با بررسی HbA1C باید ارزیابی شود.
- ✓ الکترولیتها، عملکرد کلیوی و وضعیت حجم داخل عروقی باید ارزیابی شود.
- ✓ هدف کنترل قند در بیمارستان، حفظ قند خون نزدیک به نرمال، جلوگیری از بروز هایپوگلیسمی و برگشت به درمان به حالت قبل از بستری است.
- ✓ کنترل قند باعث بهبود پیش آگهی می شود، اما بهترین عدد قند در بیماران بستری مشخص نیست.
- ✓ در بیمارانی که قبلاً دیابتی نبوده اند اما قند خونشان به میزان متوسط بالا می رود، شروع انسولین و رساندن قند به نزدیک به نرمال، پیش آگهی را بهتر می کند.
- ✓ در بیماران بستری در ICU، کنترل شدید قند و هایپوگلیسمی های شدید مکرر با مورتالیتی بیش تری نسبت به کنترل متوسط قند همراه بوده است

□ ADA پیشنهاد می کند که در بیماران بستری به اهداف زیر برسیم :

۱. در تمام بیماران بدحال و غیر بدحال: قند $140-180 \text{ mg/dl}$

۲. در برخی بیماران محدود: قند $140-110 \text{ mg/dl}$ با پرهیز از بروز هایپوگلیسمی

□ استفاده از Sliding Scale با انسولین کوتاه اثر به تنهایی در زمان افزایش قند خون برای

درمان دیابت در بیمار بستری ناکافی است و نباید استفاده شود.

دوز انسولین کوتاه اثر باید براساس قند خون بیمار، حساسیت بیمار به انسولین و میزان کربوهیدرات

مصرفی تنظیم شود. برای مثال در بیمار لاغر انسولین اصلاح کننده ۱ واحد به ازای هر 50 mg/dl

قند بالاتر از هدف است. اگر بیمار چاق است و مقاومت به انسولین دارد، انسولین مکمل ۲ واحد

به ازای هر 50 mg/dl قند بالاتر از هدف است.

□ بیماران T1DM که قرار است تحت بیهوشی و جراحی قرار گیرند یا شدیداً بدحال هستند می بایست

انفوزیون مداوم انسولین داشته باشند (از طریق انفوزیون وریدی یا دستگاه انفوزیون) یا دوز

انسولین طولانی اثر را کاهش بدهیم و قبل عمل بزنیم .

□ در T1DM زمانی که عمل طولانی است یا بیمار شدیداً بد حال است، انفوزیون انسولین رگولار

با دوز $0.5-1 \text{ u/h}$ ارجح است.

□ اگر عمل جراحی کوتاه است (کمتر از ۲ ساعت) کاهش ۲۰-۵۰٪ انسولین پایه و کاهش یا

قطع انسولین کوتاه اثر) کافی است.

□ افراد مبتلا به T₁DM حین بستری را می توان با انفوزیون انسولین (پمپ) یا انسولین زیر جلدی طولانی اثر (کاهش ۲۰-۵۰٪ دوز بسته به شرایط بالینی) به اضافه انسولین کوتاه اثر قبل وعده غذایی مدیریت کرد.

□ بعد از بستری داروهای خوراکی کاهنده قند خون باید قطع شود و زمانی که بیمار از نظر بالینی پایدار شد و برنامه ترخیص وجود دارد می توان داروهای خوراکی را مجدداً آغاز نمود.

ملاحظات ویژه در دیابت :

۱- تغذیه کامل وریدی (TPN) :

- ✓ TPN نیاز به انسولین را شدیداً افزایش می دهد.
- ✓ افرادی که سابقه DM نداشته اند با TPN ممکن است هایپرگلیسمی پیدا کنند و نیاز به انسولین پیدا خواهند کرد.
- ✓ انفوزیون وریدی ارجح است.
- ✓ مقداری از این انسولین را می توان بطور مستقیم به محلول TPN اضافه کرد
- ✓ تغذیه کامل روده ای (TEN) نیز نیاز به انسولین را زیاد می کند یا هایپرگلیسمی را بدتر می کند.
- ✓ انسولین کوتاه اثر یا متوسط اثر (مثل NPH) باید استفاده شود تا در صورت قطع تغذیه، مانع از بروز هایپوگلیسمی شود.
- ✓ بیماران T₁DM نیز باید انسولین طولانی اثر (0.1-0.02 u/kg/day) دریافت کنند تا اگر سرم TPN یا TEN قطع شد، دچار کمبود انسولین پایه نشوند.

۲- گلوکوکورتيكوئیدها:

- ✓ سبب بروز مقاومت به انسولین می شوند، مصرف گلوکوز را کاهش می دهند و تولید گلوکوز در کبد را افزایش می دهند و ترشح انسولین را مختل می کنند که سبب بدتر شدن هایپرگلیسمی در دیابتی ها و یا بروز هایپرگلیسمی می شوند.
- ✓ اگر هایپرگلیسمی جدیداً ایجاد شده در درمان با دوز استروئید (بیش از ۵ mg در روز پردنیزولون یا معادل آن) باقی بماند، به آن دیابت ناشی از استروئید می گویند.

- ✓ اثر استروئید بر روی قند خون **وابسته به دوز** است.
- ✓ اگر **قند خون ناشتا نزدیک به نرمال باشد**، داروهای خوراکی (سولفونیل اوره، متفورمین و...) برای کنترل قند کافی هستند.
- ✓ اگر **قند ناشتا بالاتر از 200mg/dl** باشد، انسولین لازم است.
- ✓ انسولین کوتاه اثر **به تنهایی ممکن است کافی باشد** ولی اگر قندهای بعد غذا بالا بود در همراهی با انسولین طولانی اثر استفاده شود.

کنترل دیابت در افراد مسن تر :

- ✓ نکته مهم در درمان دیابت در بیماران مسن تر پرهیز از بروز هایپوگلیسمی است که سبب بدتر شدن بیماری زمینه ای شناختی و بیماری قلبی عروقی می شود.
- ✓ فشار خون و دیس لیپیدمی هم باید در افراد دیابتی مسن درمان شوند.
- ✓ اثر بخشی درمان فشار خون مشخص است اما اثر درمان دیس لیپیدمی کمتر مشخص شده

وضعیت باروری :

- ✓ قدرت باروری در مردان و زنان دیابتی طبیعی است.
- ✓ حاملگی با مقاومت به انسولین قابل توجه همراه است و افزایش نیاز به انسولین سبب تشدید دیابت می شود و ممکن است سبب بروز GDM شود.
- ✓ سطح بالای گلوکز برای جنین تراتوژن است و به سرعت از جفت رد می شود اما انسولین از جفت به راحتی عبور نمی کند. لذا هایپرگلیسمی در مادر سبب تحریک ترشح انسولین در جنین می شود. اثر آنابولیک **روی جنین سبب ماکروزومی می شود.**

- ✓ GDM در ۷٪ از حاملگی ها رخ می دهد توصیه های فعلی غربالگری عدم تحمل گلوکز در

سن حاملگی ۲۴-۲۸ هفته در زنانی است که سابقه دیابت ندارند.

- **درمان GDM** مشابه افراد باردار مبتلا به دیابت برمبنای **تغذیه و فعالیت و انسولین** است.

داروهای خوراکی در بارداری تأیید نشده است **اما متفورمین و گلی بوراید اثر بخش بوده**

اند و سمیت ندارند.

- ✓ مورتالیتی و موربیدیتی در مادر و جنین افراد GDM با جمعیت عمومی تفاوتی ندارد.
- افرادى که دچار GDM می شوند در ریسک بروز T2DM در آینده هستند و باید از نظر دیابت غربالگری شوند (هر ۳ سال)

□ **درمان شدید با انسولین و HbA1C کمتر از 6/5٪ برای افراد دیابتی که قصد بارداری دارند ضروری است.**

مهمترین دوره برای کنترل قند خون زمان ابتدای باردای است که جنین در ریسک آنومالی قرار دارد و اگر در زمان لقاح دیابت کنترل شده نباشد، ریسک بروز نا هنجاری ۴-۱۰ برابر جمعیت عادی است و بهتر است از دستگاههای تزریق اتوماتیک انسولین با چک قند استفاده بشه.

در طی بارداری باید HbA1C هر ۲ ماه یکبار ارزیابی شود (هرچند در بارداری تغییراتی داره)

لیپودیستروفي دیابتی :

- ✓ به از دست رفتن چربی زیر جلدی گفته می شود
- ✓ بصورت ژنرالیزه یا اکتسابی جزئی از بیماری **اتوایمیون** است.
- لیپودیستروفي ژنرالیزه با کمبود لپتین و مقاومت شدید به انسولین و موارد زیر نیز همراه است:

آکانتوزیس نیگریکانس، استئاتوز کبدی و هایپرتریگلیسیریدمی شدید.

- ✓ لپتین نو ترکیب انسانی (METRELEPTIN) ممکن است جهت کنترل متابولیک در لیپودیستروفي ژنرالیزه موثر باشد اما با تولید آنتی بادی های مهار کننده همراه است.
- ❖ **مهار کننده های پروتاز** در درمان HIV استفاده می شوند و با تجمع چربی در ناحیه احشا و شکم و خلف گردن همراه هستند. **افزایش مقاومت به انسولین و دیس لیپیدمی** دیده می شود. **از لحاظ ظاهری شبیه کوشینگ است**، درمان لیپودیستروفي ناشی از HIV مشخص نیست.

عوارض دیابت:

- ✓ عوارض ناشی از دیابت اغلب تا دهه دوم هایپرگلیسمی ظاهر نمی شود اما عوارض مربوط به بیماری های عروق کرونر ممکن است قبل از آنکه هایپرگلیسمی بارز شود، ایجاد گردد.
- ✓ عوارض عروقی به دو دسته میکروواسکولار (رتینو پاتی، نوروپاتی و نفروپاتی) و ماکروواسکولار (PAD، CHD، بیماری عروقی مغزی) تقسیم می شوند.
- ✓ عوارض میکروواسکولار اختصاصی دیابت هستند اما عوارض ماکروواسکولار پاتوفیزیولوژی مشابه ای دارند که در جمعیت عمومی و در افراد دیابتی یکسان است.

TABLE 398-1 Diabetes-Related Complications

Microvascular

Eye disease

Retinopathy (nonproliferative/proliferative)

Macular edema

Neuropathy

Sensory and motor (mono- and polyneuropathy)

Autonomic

Nephropathy (albuminuria and declining renal function)

Macrovascular

Coronary heart disease

Peripheral arterial disease

Cerebrovascular disease

Other

Gastrointestinal (gastroparesis, diarrhea)

Genitourinary (uropathy/sexual dysfunction)

Dermatologic

Infectious

Cataracts

Glaucoma

Cheiroarthropathy*

Periodontal disease

Hearing loss

Other comorbid conditions associated with diabetes (relationship to hyperglycemia is uncertain): depression, obstructive sleep apnea, fatty liver disease, hip fracture, osteoporosis (in type 1 diabetes), cognitive impairment or dementia, low testosterone in men.

*Thickened skin and reduced joint mobility.

✓ برخی مطالعات نشان داده اند که

دیابت ریسک دمانس و اختلالات

شناختی راز یاد می کند.

✓ عوارض میکروواسکولار هم در

T1DM و هم در T2DM ناشی

از هایپرگلیسمی مزمن هستند.

✓ شواهد برای نقش هایپرگلیسمی

در ایجاد عوارض ماکروواسکولار

کافی نیستند.

✓ وقایع عروقی کرونری در دیابتی ها

۲-۴ برابر جمعیت عمومی است و با

سطح گلوکز ناشتا و بعد از غذا و

HbA1C در ارتباط است.

✓ عوامل دیگر نظیر فشار خون و دیس لیپیدمی در عوارض ماکروواسکولار دخیل اند.

✓ کنترل فشار خون ریسک عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار را کم می کند. در واقع اثر کنترل

فشار خون بیش از کنترل قند است.

✓ مشخص شد که بهبود کنترل قند در پیگیری های بیش از ۱۰ سال سبب کاهش عوارض قلبی عروقی

می شود حتی اگر کنترل قند پایدار نماند. به این اثر تاخیری ناشی از کنترل قند، اثر باقی مانده

(Legacy effect) یا خاطره متابولیک (metabolic memory) گفته می شود.

✓ عوامل ژنتیکی بخصوص در بروز رتینوپاتی و نفروپاتی دخیل هستند (یعنی لزوما همه دیابتی ها

دچار این عارضه ها نمی شوند و به ژنتیک هم ربط دارد)

عوارض چشمی ناشی از دیابت:

رتینوپاتی دیابتی ۲ مرحله دارد: غیر پرولیفراتیو و پرولیفراتیو

✓ نوع غیر پرولیفراتیو در اواخر اولین دهه و اوایل دهه دوم بیماری رخ می دهد

✓ با میکروآنوریزم های عروق شبکیه + خونریزی های نقطه ای (blot hemorrhage) و نقاط

cotton - wool شناسایی می شود.

□ ایجاد عروق جدید ناشی از هایپوکسی در شبکیه، شاخصه ی رتینوپاتی پرولیفراتیو است.

- ✓ این عروق تازه تشکیل شده به راحتی پاره می شوند و خونریزی در ویتره رخ می دهد و منجر به فیروز و بلند شدن شبکیه (Retinal detachment) می شود.
- ✓ همه کسانی که رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو دارند، به نوع پرولیفراتیو تبدیل نمی شوند اما در نوع بیماری شدید، ریسک تبدیل به نوع پرولیفراتیو طی ۵ سال آینده بیشتر است.
- ✓ **ادم ماکول که از نظر بالینی مهم باشد می تواند در رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو و هم در نوع پرولیفراتیو رخ بدهد.**
- ✓ آنژیوگرافی فلورسین و optical coherence tomography دو روش مهم برای شناسایی ادم ماکول هستند که ۲۵٪ شانس از بین رفتن بینایی در طی ۳ سال آینده را دارد.
- ✓ **طول مدت دیابت و شدت هایپرگلیسمی بهترین معیارهای پیش آگهی برای ایجاد رتینوپاتی دیابتی هستند. فشارخون، دیس لیپیدمی، نفروپاتی نیز سایر ریسک فاکتورها هستند.**
- *****درمان:** موثرترین درمان، پیشگیری است. **کنترل شدید قند و فشارخون** سبب به تعویق افتادن یا کند کردن سیر پیشرفت رتینوپاتی **هم در T1DM و هم در T2DM** می شود.
- ✓ به طور معکوس ، در طی ۱۲-۶ ماه اول کنترل قند، رتینوپاتی دیابتی به طور موقت بدتر می شود.
- ✓ هنگامی که رتینوپاتی پیشرفته وجود دارد، بهبود کنترل قند، کمک کمتری می کند.
- ✓ **فنوفیرات** اگرچه عوارض قلبی عروقی را کمتر نمی کند اما سبب **کاهش سرعت پیشرفت رتینوپاتی می شود.**
- درمان رتینوپاتی پرولیفراتیو یا ادم ماکول با لیزر فتوکواگولاسیون و یا تزریق VEGF-A (تزریق چشمی) معمولاً در حفظ بینایی مفید هستند.
- درمان با آسپرین در روز **تاثیری بر سیر طبیعی رتینوپاتی دیابتی ندارد.**

عوارض کلیوی دیابت شیرین:

- ✓ پیش آگاهی بیماران دیابتی که دیالیز می شوند بدتر از سایر علل دیالیز است.
- ✓ آلبومینوری در دیابتی ها با ریسک بیماری های قلبی و عروقی در ارتباط است.
- ✓ سیگار کشیدن سبب تسریع افت فعالیت کلیه میشود.
- ✓ فقط ۲۰-۴۰٪ دیابتی ها دچار نفروپاتی می شوند در نتیجه سایر عوامل ژنتیکی و محیطی نیز در بروز نفروپاتی دخیل هستند. ریسک فاکتورهای شناخته شده شامل: نژاد، سابقه خانوادگی نفروپاتی دیابتی.
- ✓ در سال های اول افزایش GFR رخ میدهد! در طول ۵ سال اول GFR برمیگردد. بعد از ۵-۱۰ سال از گذشت T1DM، خیلی از افراد شروع به دفع آلبومین می کنند.

✓ طبق ADA دیگر از اصطلاح میکرو و ماکرو آلبومینوری استفاده نمی کنیم و فقط واژه آلبومینوری برای نشان دادن دفع آلبومین استفاده می شود (نسبت آلبومین به کراتینین در نمونه رندوم ادرار بیش از 30mg/g cr).

□ اختلال کلیوی ناشی از دیابت به آلبومینوری + GFR کمتر از 60 اطلاق می شود.

□ زمانی که آلبومینوری و افت GFR اتفاق افتاد تغییرات برگشت ناپذیر می شوند.

نفروپاتی که در T2DM رخ می دهد، از لحاظ جنبه های زیر با نفروپاتی T1DM تفاوت دارد:

۱. در زمان تشخیص T2DM آلبومینوری ممکن است وجود داشته باشد
۲. فشار خون اغلب همراه با آلبومینوری وجود دارد.
۳. آلبومینوری کمتر پیش گویی کننده بیماری کلیوی دیابتی است.
۴. آلبومینوری ممکن است ثانویه به فاکتورهای غیر مرتبط با دیابت وجود داشته باشد. (مثل فشار خون، CHF، بیماری پروستات، عفونت)

✓ بعد از ۵ سال از T1DM و در زمان تشخیص T2DM باید بررسی انجام شود.

اقداماتی که سبب کاهش پیشرفت آلبومینوری می شوند شامل:

۱. بهبود کنترل قند
 ۲. کنترل دقیق فشار خون
 ۳. تجویز ACE I یا ARB
 ۴. دیس لیپیدمی هم باید درمان شود.
- هدف فشار خون در دیابتی ها کمتر از ۱۴۰/۹۰ و در افرادی که ریسک فاکتور قلبی عروقی و پیشرفت CKD دارند کمتر از ۱۳۰/۸۰ است.**

✓ ACE I و ARB در کسانی که آلبومینوری دارند باید استفاده شود. تجویز این داروها قبل

از بروز آلبومینوری و ترکیب این داروها با هم هیچ سودی ندارد.

✓ اگر استفاده از ACE I یا ARB برای کنترل فشار خون امکان پذیر نبود. دیورتیکها، بلوک

کننده های کانال کلسیمی (غیر دی هیدروپیریدینی) یا بتا بلاکر استفاده می شود.

✓ ADA در بیماران CKD مصرف 0.8 mg/kg/dy پروتئین را توصیه می کند.

□ وقتی که آلبومینوری ایجاد شد و وقتی که $\text{GFR} > 30$ رسید، مشاوره نفرولوژی باید درخواست شود.

□ ارجاع جهت پیوند کلیه باید در GFR کمتر از 20 صورت گیرد.

□ پیوند کلیه از دهنده زنده روش انتخابی است.

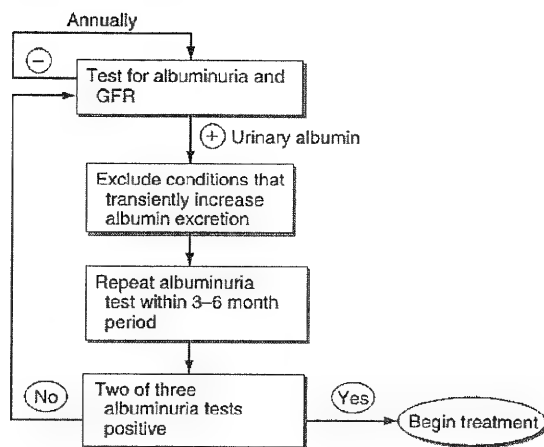


FIGURE 398-4 Screening for albuminuria should be performed annually in patients with type 1 diabetes for ≥ 5 years, in patients with type 2 diabetes, and during pregnancy. Albuminuria = spot urinary albumin-to-creatinine ratio > 30 mg/g Cr; GRD = estimated glomerular filtration rate. Nondiabetes-related conditions that might increase cause albuminuria are urinary tract infection, hematuria, heart failure, febrile illness, severe hyperglycemia, severe hypertension, and vigorous exercise.

نوروپاتی دیابتی:

در ۵۰٪ از دیابتی های تیپ ۱ یا ۲ با دیابت طول کشیده نوروپاتی به اشکال زیر ایجاد می شود:

۱. نوروپاتی گسترده diffuse neuropathy (پلی نوروپاتی قرینه انتها ها و یا نوروپاتی اتونوم)

۲. مونو نوروپاتی

۳. رادیکولوپاتی / پلی رادیکولوپاتی

✓ مثل سایر عوارض، نوروپاتی نیز با **مدت و شدت هایپرگلیسمی** در ارتباط است.

✓ **BMI** هر چقدر بالاتر باشد ریسک نوروپاتی بیشتر است

✓ با **سیگار** ریسک نوروپاتی بالاتر است.

✓ وجود **CVD، تری گلیسیرید بالا و فشار خون** با پلی نوروپاتی محیطی در ارتباط است.

از آنجایی که علائم نوروپاتی دیابتی مثل سایر علل نوروپاتی ها است، **ابتدا باید سایر علل رد شوند.**

پلی نوروپاتی قرینه انتها ها (Distal symmetric polyneuropathy)

✓ **DSPN** شایعترین فرم نوروپاتی دیابتی است

✓ با از بین رفتن حس انتهاها و درد ظاهر می شود

✓ ۵۰٪ بیماران بدون علامت هستند

✓ علائم شامل احساس بی حسی، سوزن سوزن شدن، درد خنجری یا سوختن ابتدا در پاها شروع شده

و به سمت پروگزیمال پیشرفت میکند.

✓ درد اغلب در انتها ها وجود دارد و در استراحت و در شب شدیدتر می شود.

- ✓ هم نوع حاد (طول کمتر از ۱۲ ماه) و هم مزمن می تواند رخ بدهد.
- ✓ نوع حاد گاهی ناشی از درمان است و با کنترل قند ایجاد می شود.
- ✓ معاینه فیزیکی اغلب نشانگر از بین رفتن حس (تست مونوفیلانمان ۱۰ گرمی و یا ویریشن)، از بین رفتن رفلکس تاندونی عمقی قوزک، اختلال حس position و آترونی عضلانی و یا Foot drop است.

غریبالگری سالانه DSPN ۵ سال بعد از تشخیص T1DM و بلافاصله در زمان تشخیصی T2DM با هدف شناسایی از بین حس محافظتی (LOPS) باید صورت گیرد.

نوروپاتی اتونوم:

- ✓ نوروپاتی اتونوم سیستم قلبی عروقی با کاهش در تغییر پذیری **ضربان قلب، تاکی کاردی در حالت استراحت و هایپوتنشن ارتوستاتیک** ظاهر می شود و با افزایش CVD در ارتباط است.
- ✓ مرگ ناگهانی در ارتباط با نوروپاتی اتونوم گزارش شده است.
- ✓ گاستروپارزی و اختلال در تخلیه مثانه اغلب در نوروپاتی اتونوم دیابت دیده می شود.
- ✓ **تعریق زیاد در اندام های فوقانی و خشکی و کاهش تعریق در اندام های تحتانی** ناشی از اختلال سیستم سمپاتیک است.
- ✓ منجر به از بین رفتن آگاهی نسبت به هایپوگلیسمی می گردد.

مونونوروپاتی و یا رادیکولوپاتی / پلی رادیکولوپاتی

- ✓ مونونوروپاتی از پلی نوروپاتی شیوع کمتری دارد و با درد و ضعف حرکتی در مسیر یک عصب تظاهر می کند.
- ✓ درگیری عصب زوج ۳ شایعترین نوع مونونوروپاتی است و **دیپلوپی (دو بینی) + پتوز و افتالموپلژی همراه با پاسخ نرمال مردمک** به نور یافت می شود.
- ✓ گاهی سایر اعصاب کرانیال مثل زوج ۴، ۶ یا ۷ (فلج بلز) درگیر می شوند.
- ✓ مونونوروپاتی محیطی (مونونوروپاتی مولتی پلکس) ممکن است رخ بدهد.
- ✓ رادیکولوپاتی بین دنده ای یا مهره ای سبب درد شدید در قفسه سینه و شکم می شود.
- ✓ **درگیری شبکه کمری یا عصب فمورال** سبب درد شدید ران و هیپ شده و ممکن است با ضعف حرکتی در فلکسور یا اکستانسور هیپ همراه باشد (**امیوتروفی دیابتی**).
- ✓ خوشبختانه پلی رادیکولوپاتی خود محدود است و طرف ۱۲-۶ ماه بهبود می یابد.

درمان

- ✓ **پیشگیری** از پلوی نوروپاتی دیابتی از طریق **کنترل قند** صورت می گیرد.
- ✓ اصلاح شیوه زندگی (**ورزش، تغذیه**) اثراتی روی DSPN داشته اند و **فشار خون و هیپرتری گلیسیریدمی** باید درمان شوند.
- ✓ پرهیز از **الکل و سیگار+ تجویز مکمل های ویتامین (B12، فولات)** باید صورت گیرد.
- ✓ شواهد برای کاهش نوروپاتی دردناک دیابت با کنترل قند کافی نیستند.
- ✓ **دولوکستین و پرگابالین** توسط FDA برای درد ناشی از نوروپاتی دیابتی تأیید شده اند.
- ✓ **Tapentadol** که یک مخدر با اثرات مرکزی است را نیز تأیید کرده است اما اثر آن متوسط است و ریسک وابستگی دارد لذا این دارو و سایر مخدرها خط اول درمان نیستند.
- ✓ **ضد افسردگی های سه حلقه ای ، گاباپنتین، ونلافاکسین کاربامازپین ترامادول، Capsaicin سطحی** جواب دهد اگر چه هیچ کدام توسط FDA به این منظور تأیید نشده اند اگر بیمار به یک دارو پاسخ نداد یا دچار عوارض شد باید داروی دیگری جایگزینی شود.
- ✓ با پیشرفت نوروپاتی دیابتی درد از بین می رود داروها باید قطع شوند.

□ **درمان ارتوستاتیک هایپوتشن :**

- ۱- مانورهای غیر دارویی (**مصرف کافی نمک، پرهیز از دهیدراتاسیون و دیورتیک ها، جوراب های حمایت کننده اندام تحتانی و فعالیت فیزیکی**)

۲- **میدودرین و droxidopa**

- در بیمارانی که **تاکی کاردی در حالت استراحت** دارند ممکن است درمان با **بنابلاک** در نظر گرفته شود اما اگر عدم آگاهی از هایپوگلیسمی وجود دارد باید با احتیاط تجویز شود.

اختلال عملکرد سیستم گوارشی و ادراری تناسلی:

- ✓ شایعترین علامت گوارشی تاخیر در تخلیه معده (گاستروپارزی) و اختلال در حرکت روده بزرگ و کوچک (اسهال یا یبوست) است.
- ✓ گاستروپارزی ممکن است با بی اشتها، تهوع، استفراغ، سیری زودرس و نفخ شکم ظاهر شود.
- ✓ اختلالات میکروسکولار (رتینوپاتی و نفروپاتی) اغلب وجود دارند.
- **سینتی گرافی هسته ای بعد از بلع ماده رادیواکتیو (روش تشخیصی)**
- ✓ **اسهال شبانه** که گاهی با **یبوست** بصورت متناوب رخ می دهد، تظاهراتی از نوروپاتی سیستم گوارشی ناشی از دیابت است.

- در دیابت نوع یک، با این علائم باید سلیاک بررسی شود (قدم اول) زیرا شیوع بیشتری دارد.
- ✓ اختلال سیستم ادرای تناسلی و اختلال عملکرد جنسی زنانه (کاهش میل جنسی، نزدیکی دردناک و کاهش ترشحات واژن) همراه است.
- ✓ علائم سیستمی دیابت با ناتوانی در احساس پرشدن مثانه و تخلیه ناکامل مثانه تظاهر می یابد. و سبب hesitancy، کاهش دفعات ادرار کردن، بی اختیاری ادراری و عفونت ادراری مکرر می شود.
- اختلال نعوظ و Retrograde ejaculation بسیار شایع هستند و ممکن است جزو اولین تظاهرات نوروپاتی دیابتی باشند. اختلال نعوظ با افزایش سن و طول مدت دیابت بیشتر می شود و ممکن است در عدم حضور سایر علائم نوروپاتی وجود داشته باشند.

درمان:

- ۱- بهبود کنترل قند باید یکی از اهداف باشد ولی اثر بخشی واضحی ندارد.
- ۲- افزایش تعداد وعده های با حجم کمتر و هضم آسان تر (مایعات) و با چربی کم و فیبر کمتر
- ۳- از داروهایی که سرعت تخلیه معده را کند می کنند مثل مخدرها و اگونیست گیرنده GLP-1 باید پرهیز شود.
- ۴- متوکلوپرامید در علائم شدید کاربرد دارد اما استفاده از آن باید در مدت زمان محدود باشد.
- ۵- اسهال دیابتی در عدم حضور رشد بیش از حد باکتری ها بصورت علامتی درمان می شود.
- ۶- سیستمی دیابتی با ادرار کردن برنامه ریزی شده یا Self-Catheterization درمان می شود.
- ۷- داروهای مهارکننده ۵-فسفودی استراز برای اختلال نعوظ موثر هستند اما اثر بخشی آنها در دیابتی ها نسبت به غیر دیابتی ها کمتر است.

موربیدیتی و مورتالیتی قلبی عروقی:

- ✓ در درمان بیماری های کرونر پروسه های (CABG, PCI) در دیابتی ها کمتر موثر است.
- ✓ موفقیت اولیه PCI در دیابتی ها همانند غیر دیابتی ها است اما در دیابتی ها شانس استنوز مجدد بالاتر و بازماندن طولانی مدت استنت و Survival کمتر است.
- ✓ CABG به همراه درمان مدیکال نسبت به PCI نتایج بهتری دارد.
- ✓ در بیماران دیابت ۲ با CHD شناخته شده ACE I (یا ARB) + استاتین + ASA باید مدنظر باشد.
- ✓ از بتابلاک در دیابتی ها بعد از MI می توان استفاده کرد.
- ✓ در بیماران CHF، تiazolidinediones ها نباید استفاده شوند (در موارد شدید مت فورمین هم ندهیم).

□ برخی از درمان های جدید کاهنده قند در بیماران قلبی و عروقی سودمند هستند نظیر اگونیست گیرنده GLP-1، لیراگلوتاید و سماگلوتاید و مهارکننده های SGLT2 (empagliflozin , Canagliflozin).

طبق توصیه ADA آسپرین بعنوان پیشگیری اولیه برای بیماری های عروق کرونر در دیابتی هایی که ریسک بیماری عروق کرونر در آنها افزایش یافته است تجویز می شود :

- ✓ سن بالای ۵۰ سال + حداقل یک ریسک فاکتور دیگر شامل فشارخون، دیس لیپیدمی، سیگار، سابقه ی فامیلی، آلبومینوری
- ✓ در سن کمتر از ۵۰ سال (توصیه نمی شود).
- ✓ اگر بیماری کرونری اثبات شده داشته باشند کاری به سن نداریم و آسپرین لازمه

****دیس لیپیدمی**

- ✓ شایعترین نوع دیس لیپیدمی: هایپر تریگلیسریدمی و کاهش HDL است.
 - ✓ دیابت به خودی خود سبب افزایش LDL نمی شود
 - ✓ LDL در افراد دیابتی نسبت به غیر دیابتی ها، آتروژن تر هستند
 - ✓ اثر کاهش LDL در افراد دیابتی و غیر دیابتی یکسان است .
 - ✓ کاهش LDL در دیابت نوع ۲ سبب کاهش عوارض قلبی عروقی و مرگ و میر شده است. اثر مشابه در دیابت نوع ۱ مشاهده نشده است.
- قدم اول درمان هیپرلیپیدمی** در تمام بیماران دیابتی باید توصیه به اصلاح سبک زندگی شامل تغذیه، کاهش وزن و افزایش فعالیت فیزیکی شود.

□ در دیابتی ها با تری گلیسرید افزایش یافته (بیش از 150mg/dl) یا HDL کاهش یافته (کمتر از 40mg/dl در مردان و کمتر از 50mg/dl در زنان)، **اصلاح سبک زندگی و بهبود کنترل قند** باید با تاکید بیشتری صورت گیرد.

□ اگر تری گلیسرید بیش از 500mg/dl باقی بماند، درمان با **روغن ماهی و فیبرات**

- ۱- تمام بیماران **دیابتی + بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک** باید **استاتین با دوز بالا** دریافت کنند.
- ۲- تمام دیابتی های **۷۵-۴۰ ساله** با ریسک فاکتور اضافه تر **استاتین با دوز بالا** دریافت کنند.
- ۳- تمام دیابتی های **۷۵-۴۰ ساله** بدون ریسک فاکتور دیگر **استاتین با دوز متوسط** دریافت کنند.
- ۴- بیماران **کمتر از ۴۰ سال** با ریسک فاکتور اضافه تر، **استاتین با دوز متوسط** دریافت کنند.
- ۵- بیماران **کمتر از ۴۰ سال** بدون ریسک فاکتور اضافه تر، **استاتین** دریافت نکنند.
- ۶- در سنین بالاتر از ۷۵ سال مشابه ۴۰-۷۵ سال اقدام شود.

درمان ترکیبی **استاتین + فیبرات** یا **نیاسین** توصیه **نمی شود** ولی می توانیم **استاتین + ezetimib** در بیماران که اخیرا دچار سندرم حاد کرونری شده باشند بدهیم

- ✓ مثلاً در یک بیمار کرونری که علیرغم مصرف استاتین با دوز بالا همچنان **LDL** بالای ۷۰ باشد می توانیم استاتین + ازیتماب یا مهارکننده **PCSK9** بدهیم.
- استاتین سبب افزایش خفیف در بروز T2DM می شود، بخصوص در بیماران که ریسک فاکتور دیگری نیز برای بروز دیابت داشته باشند.

High-Intensity Statin	Moderate-Intensity Statin	Low-Intensity Statin
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 40-80 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Lovastatin 40 mg	Pitavastatin 1 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Fluvastatin 40 mg bid	
	Pitavastatin 2-4 mg	

** فشار خون در دیابت

- ✓ فشار خون سبب تسریع پیشرفت عوارض دیابت، مخصوصاً رتینوپاتی، نفروپاتی و CVD می شود.
- ✓ برای رسیدن به هدف فشار خون کمتر از **۱۴۰/۹۰ mmHg** ابتدا باید اصلاح شیوه زندگی با تاکید بر کاهش وزن، ورزش، مدیریت استرس و محدودیت مصرف سدیم صورت گیرد.
- ✓ در برخی بیماران جوانتر، که ریسک افزایش یافته بیماری قلبی و عروقی دارند فشار خون کمتر از **۱۳۰/۸۰** مد نظر باشد.
- ✓ ADA توصیه می کند درمان ابتدا با ACEI یا ARB آغاز شود داروی بعدی باید کاهنده ریسک بیماری قلبی عروقی باشد (بتا بلاکر، دیورتیک تیازیدی و بلوک کننده کانال کلسیمی).

عوارض اندام های تحتانی:

- ✓ اختلال در **حس محیطی** موجب اختلال در مکانیسم های محافظتی شده و سبب می شود بیمار تروما های کوچک و مداوم به پا وارد کند که اغلب بیمار خود متوجه این تروماها نمی شود.
- ✓ اختلال **حس عمقی** سبب توزیع نامناسب وزن حین راه رفتن و تشکیل کالوس یا زخم می شود.
- ✓ نوروپاتی سبب اختلال در عضلات و دفورمیتی های پا می شود: **hammer toe, claw foot**

برجسته شدن سر متاتارس ها، مفصل شارکو

- ✓ اختلال اتونوم سبب خشکی پوست و تغییر خونرسانی به سطح پوست پا شده که سبب خشکی پوست و ایجاد شکاف می شود.
- ✓ PAD و اختلال در ترمیم زخم سبب تاخیر در بهبودی پارگی های کوچک پوست شده و سبب بزرگ شدن این زخم و عفونت می شود.

ریسک فاکتورهای ایجاد زخم یا آمپوتاسیون:

- جنس مذکر + دیابت بیش از ۱۰ سال + نوروپاتی محیطی + دفورمیتی های پا + PAD + سیگار + سابقه آمپوتاسیون قبلی + اختلال بینایی + کنترل ضعیف قند + نفروپاتی دیابتی مخصوصا دیالیز.

- ✓ معاینه سالانه پاها در همه بیماران دیابتی باید انجام شود (توسط پزشک)
- ✓ اگر تست مونوفیلان یا یکی از تست های دیگر مختل بود، بیمار LOPS دارد.
- پزشکان می بایست PAD را در **بیماران بالاتر از ۵۰ سال بی علامت که دیابت + ریسک فاکتور دیگری دارند**، از طریق Ankle-brachial Index شناسایی کنند.

- آموزش بیمار باید بر موارد زیر تاکید کند:

۱. انتخاب کفش مناسب
۲. معاینه روزانه پا جهت شناسایی تروماهای کوچک در اثر کفش نامناسب
۳. بهداشت روزانه پا جهت حفظ تمیزی و رطوبت پاها
۴. پرهیز از خود درمانی زخم ها و رفتارهای پرخطر (مثلا راه رفتن با پای برهنه)
۵. در صورت بروز اختلال سریعاً به پزشک مراجعه کنند.

- ✓ سطح کف پا شایع ترین محل ایجاد زخم است.
- ✓ **سلولیت بدون زخم** با آنتی بیوتیک وسیع الطیف شامل **پوشش بی هوازی** درمان می شود.
- ✓ در زخم های عفونی، کشت سطحی از زخم به علت حضور چندین ارگانیسم ارزش ندارد.
- ✓ کشت زخم باید **از قاعده زخم دبرید شده** یا **از ترشح چرکی** یا **آسپیراسیون زخم** گرفته شود.

✓ در زخم های مزمن که به درمان پاسخ نمی دهند **گرافی ساده** برای بررسی احتمال استئومیلیت باید گرفته شود.

□ MRI اختصاصی ترین روش برای تشخیص است و اسکن رادیو نوکلئوتید و گلبول سفید نشان دار سایر روش های تشخیصی هستند (**استئومیلیت**).

✓ بای پس شریان محیطی اغلب در بهبود زخم موثر است و نیاز به آمپوتاسیون در اندام دچار اسیکمی را کم میکند.

اقداماتی که در درمان زخم پای دیابتی موثر هستند:

۱. پرهیز از وزن گذاری (off-loading)

۲. دبریدمان

۳. پانسمان زخم

۴. استفاده مناسب از آنتی بیوتیک

۵. ریوسکولاریزاسیون

۶. آمپوتاسیون محدود

✓ استراحت در بستر و بسیاری تجهیزات ارتوپدی یا گچ گیری سبب محدود شدن وزن گذاری و کاهش فشار بر زخم می شوند.

✓ دبریدمان جراحی مهم و اثربخش است اما اثربخشی سایر مداخلات آنزیم ها، هورمون رشد، درمان سلولی، اکسیژن هایپرباریک نامشخص است.

✓ **پانسمان هیدروکلوئید** در بهبود زخم موثر است.

✓ از ضد عفونی کننده های موضعی باید پرهیز شود.

□ **عفونت محدود یا غیر تهدید کننده اندام** را می توان با آنتی بیوتیک **خوراکی** با پوشش

استافیلوکوک حساس به متی سیلین و استرپتوکوک (نظیر داکسی سایکلین ،

سفالوسپورین، کوآموکسی کلاو) درمان کرد.

□ در بیماران با سابقه قبلی MRSA یا در مناطقی که عفونت با MRSA شیوع بالایی دارد درمان

با **کلیندامایسین، داکسی سایکلین، کوتریموکسازول** ارجحیت دارد.

□ کنترل دقیق قند یکی از اهداف درمانی زخم است.

□ **در عفونتهای شدیدتر** آنتی بیوتیک وریدی می بایست پوشش وسیع با هدف **استافیلوکوک**

اورئوس شامل MRSA + استرپتوکوک + گرم منفی های هوازی + باکتریهای بی هوازی باشد.

درمان اولیه : ۱- (ونکومایسین + بتا لاکتام / مهار کننده بتا لاکتاماز یا کارباپنم) یا

۲- (ونکومایسین + کینولون + مترونیدازول).

- ✓ **دایبئومایسین، سفتراولین یا لینزولید** ممکن است جایگزین ونکومایسین شوند.
- ✓ اگر عفونت ا زخم با آنتی بیوتیک وریدی بهبود نیافت، ارزیابی مجدد پوشش آنتی بیوتیکی و در نظر گرفتن دبریدمان جراحی با ریوسکولاریزاسیون باید مدنظر باشد.

عفونت ها:

- ✓ دایبیتی ها شانس بیشتری برای عفونت شدید و مکرر دارند (پنومونی-ادراری-بافت نرم...).
- ✓ علت: اختلال **ایمنی سلولی** + عملکرد **فاگوسیتها** و کاهش خون رسانی است.
- ✓ برخی عفونت های نادر به طور اختصاصی در دایبیتی ها دیده می شود. برای مثال **موکرومایکوز**
- رینوسربال، عفونت آمفیزماتو کیسه صفرا و مجرای ادراری و اوتیت اکسترنال بدخیم**
- ✓ اوتیت اکسترنال بدخیم اغلب ناشی از سودومونا آئروژینوزا است.

تظاهرات پوستی دیابت:

- ✓ شایعترین تظاهر خشکی پوست و خارش است و اغلب با مرطوب کردن پوست مرتفع می شود.
- ✓ **درموپاتی دیابتی** که گاهی **پاپول های پیگمانته پره تیبیال** یا **لکه های پوستی دیابتی** نامیده می شود ناشی از تروماهای مینور به ناحیه پره تیبا و اغلب در افراد دیابتی مسن ایجاد می شوند
- ✓ **بیماری های تاولی** مثل *bullosa diabetorum* (زخم یا خراشیدگی سطحی در ناحیه پره تیبا) اغلب دیده می شوند.
- ✓ ***Necrobiosis lipidica diabetorum*** یک اختلال ناشیاع است و اغلب در زنان جوان دیده می شود و با پلاک ها یا پاپول های اریتماتو در ناحیه پره تیبا آغاز شده و به تدریج بزرگ و تیره شده و حاشیه نامنظم و مرکز آتروفیک در زخم دارد. اغلب درناک هستند.
- ✓ **ویتیلیگو** در T1DM شیوع بالاتری دارد.
- ✓ **آکانتوزیس نیگریکانس** (پلاک های پیگمانتاسیون که روی گردن، اگزایلا و سطوح اکستنسور) گاهی نشان دهنده مقاومت به انسولین است و با دیابت همراهی دارد.
- ✓ لیپوآتروفی و لیپوهایپرتروفی در نواحی تزریق انسولین دیده می شود اما امروزه با استفاده از انسولین انسانی و تغییر محل تزریق کمتر دیده می شود.

هایپوگلیسمی

TABLE 399-1 Causes of Hypoglycemia in Adults

Ill or Medicated Individual

1. Drugs
 - Insulin or insulin secretagogue
 - Alcohol
 - Others
2. Critical illness
 - Hepatic, renal or cardiac failure
 - Sepsis
 - Inanition
3. Hormone deficiency
 - Cortisol
 - Growth hormone
 - Glucagon and epinephrine (in insulin-deficient diabetes)
4. Non-islet cell tumor (e.g., Mesenchymal tumors)

Seemingly Well Individual

5. Endogenous hyperinsulinism
 - Insulinoma
 - Functional β -cell disorders (nesidioblastosis)
 - Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia
 - Post-gastric bypass hypoglycemia
 - Insulin autoimmune hypoglycemia
 - Antibody to insulin
 - Antibody to insulin receptor
 - Insulin secretagogue
 - Other
6. Disorders of Gluconeogenesis and fatty acid oxidation.
7. Exercise
8. Accidental, surreptitious, or malicious hypoglycemia

شایعترین علت: داروی ضد دیابت و سایر داروها و الکل.

*علائم:

- ۱- علائم هایپوگلیسمی
 - ۲- گلوکز خون پایین
 - ۳- رفع علائم با مصرف قند
- ✓ قند خون توسط سیستم های خودتنظیمی در حالت ناشتا در حد ۷۰-۱۱۰ mg/dl حفظ می شود.
- ✓ ذخیره گلیکوژن می تواند برای حدود ۸ ساعت قند خون را حفظ کند و اگر به دلیلی (مثل ورزش، بیماری، گرسنگی) نیاز به قند بالاتر برود این زمان کوتاه تر می شود.

↓ Insulin	(80-85)	first defense against
↑ Glucagon	(65-70)	second defense
↑ Epinephrine	(65-70)	Third defense against hypoglycemia,
↑ Cortisol and growth hormone	(65-70)	Involved in defense against prolonged hypoglycemia
Symptoms	(50-55)	(food ingestion)
↓ Cognition	(<50)	

- ✓ در بیمارانی که دیابت کنترل نشده دارند در قندهای بالاتر علائم هیپوگلیسمی پیدا میکنند (فرد عادی معمولاً کمتر از ۵۰-۵۵ علامت دار میشه ولی این افراد در قندهای بالاتر)
- ✓ در بیمارانی که حملات مکرر هایپوگلیسمی دارند (مثل بیمارانی که کنترل شدید قند با انسولین دارند یا انسولینوما) در قندهای پایین تر از ۵۰ علائم پیدا میکنند.

علائم بالینی:*** علائم نوروگلیکوپنیک:**

- ✓ ناشی از کمبود مستقیم گلوکوز در CNS
- ✓ **تغییر رفتار، کانفیوژن (گیجی) + خستگی + تشنج + کاهش سطح هوشیاری + آریتمی قلبی و**
در موارد شدید مرگ

*** علائم نورونیک (یا اتونومیک):**

- ✓ ناشی از آزادسازی مدیاتورهای سمپاتیک
- ✓ علائم آدرنرژیک: **تپش قلب، ترمور، بی قراری**
- ✓ علائم کولینرژیک: **تعریق، گرسنگی، پارستزی**
- ✓ **شایعترین علائم: تعریق شدید و رنگ پریدگی**

□ هایپوگلیسمی سبب:

- ۱- فعال شدن پاسخ التهابی
 - ۲- فعال شدن پاسخ آترو ترومبوتیک
 - ۳- افزایش پرو کواگولانت ها
- در نتیجه **افزایش تجمع پلاکتی، کاهش فعالیت فیبرینولیتیک و افزایش انعقاد داخل عروقی می شود.**

□ هایپوگلیسمی در افراد دیابتی سبب:

- * افزایش موریدیتی در DM1 و DM2
- * سخت شدن کنترل دیابت
- * سبب ناکارآمدی سیستم اتونوم می شود ← بیمار از هایپو گلیسمی خود آگاه نمی شود.

- * هایپوگلیسمی در DM2 کمتر از DM1 رخ می دهد
- * انسولین، سولفونیل اوره ها و گلینیدها سبب هایپوگلیسمی در DM1 و DM2 می شوند.

ریسک فاکتورهای معمول:

۱. افزایش مطلق یا نسبی انسولین (مصرف زیاد یا نامناسب دارو)
۲. کاهش مصرف گلوکوز در غذا (نیمه شب، ناشتایی، فراموش کردن مصرف یک وعده غذایی)
۳. افزایش مصرف گلوکوز غیر وابسته به انسولین (ورزش کردن)
۴. افزایش حساسیت به انسولین (بهبود وضعیت کنترل قند، نیمه شب، ورزش، کاهش وزن)
۵. کاهش تولید گلوکز درونزاد (**مصرف الکل**)
۶. کاهش کلیرانس انسولین (**نارسایی کلیه**)

✓ هم در مریض های سرپایی و هم در بیماران بستری، کنترل شدید قند خون سبب بروز هایپوگلیسمی شدید می شود.

✓ حفظ قند خون در محدوده فیزیولوژیک در بیماران بستری سبب افزایش مورتالیتی می شود

✓ **گلوکوز هدف در بیمار بستری 140-180 است.**

هایپوگلیسمی بدون دیابت:

۱- ابتدا مصرف داروهای ضد دیابت باید بررسی شود و در غیاب مصرف این داروها بروز هایپوگلیسمی نادر است و باید در کسانی مدنظر باشد که تریاد ویپل را نشان می دهند.

✓ داروها ← انسولین و محرک های تولید انسولین

✓ مصرف الکل در شرایطی که بیمار چند روز فقط اتانول مصرف کند و دریافت غذا کاهش یابد و بدلیل تخلیه ذخایر گلیکوژن هایپوگلیسمی رخ می دهد.

✓ مصرف الکل در بیمارانی که توسط انسولین درمان می شوند، هایپوگلیسمی رایجتر می کند .

سایر داروهای مسبب هیپوگلیسمی: ایندومتاسین، ACEI، ARB، کینولون ها، کینین،

سولفونامیدها

✓ در بیماران بستری بعد از علل دارویی (اولین علت)، **نارسائی کلیه ، کبد، قلب، سپسیس و**

گرسنگی طولانی مدت، دومین علت هایپوگلیسمی هستند.

✓ در تخریب سریع و شدید کبد، هایپوگلیسمی **ناشتا** رخ می دهد

□ در افراد بالغ کورتیزول و هورمون رشد نقشی در پیشگیری از هایپوگلیسمی ندارند ولی در نارسایی

اولیه آدرنال یا هیپوفیز به دنبال **ناشتایی طولانی مدت+ مصرف الکل + ورزش** هایپوگلیسمی

می تواند رخ بدهد.

✓ کمبود هورمون رشد در کودکان سبب هایپوگلیسمی می شود.

تومورهای non-β cell:

✓ سبب هایپوگلیسمی ناشتا می شوند. (**non islet cell tumor hypoglycemia**)

✓ در زمان هایپوگلیسمی **سطح انسولین پایین** است چونکه عامل هایپوگلیسمی افزایش بیان

IGF-II می باشد و سطح پلاسمایی IGF I/IGF II بالا است.

✓ جراحی جهت کاهش حجم تومور سبب تضعیف هایپوگلیسمی می شود.

✓ درمان با **گلوکوکورتیکوئید، هورمون رشد،** یا هر دو می تواند هایپوگلیسمی را بهبود ببخشد.

هایپرانسولینی :

۱. اختلالات اولیه سلول بتا (انسولینوما+ هایپرتروفی یا هایپرپلازی سلول بتا)

۲. اتوانتی بادی علیه انسولین یا گیرنده انسولین

۳. محرک سلول بتا مثل سولفونیل اوره

۴. ترشح اکتوپیک انسولین که نادر است

در حضور قند پایین، انسولین، پرو انسولین و cpeptide بالا هستند.

یافته های لازم برای تشخیص:

plasma Insulin $\geq 3 \mu\text{U/ml}$ یا $\geq 18 \text{ pmol/l}$

Plasma cpeptide $\geq 0.6 \text{ ng/ml}$ یا $\geq 0.2 \text{ nmol/l}$

Plasma proInsulin $\geq 5 \text{ pmol/l}$

Plasmaglucoase $< 55 \text{ mg/dl}$ ($< 3 \text{ mmol/l}$)

□ همزمان با علائم هایپوگلیسمی اگر بعد از تجویز 1 mg گلوکاگون افزایش قند خون بیش از

25 mg/dl باشد نشانگر افزایش سطح انسولین یا IGF است.

استراتژی تشخیصی:

۱. چک انسولین، پرو انسولین، cpeptide، بتاهیدروکسی بوتیرات و گلوکوز پلاسما و غربالگری

داروهای کاهنده قند خون در حین حمله هایپوگلیسمی

۲. قطعی کردن تریداد ویپل با شناسایی علائم هایپوگلیسمی و بهبود علائم بعد از تزریق وریدی گلوکاگون.

□ اگر در حین بروز حمله قند خون نرمال باشد، علائم ناشی از هایپوگلیسمی نیستند.

****انسولینوما :**

✓ بعضی از بیماران درگیری وسیع سلول های بتا پانکراس بصورت هایپرپلازی و هایپرتروفی دارند.

که نریدویو بلاستوما نامیده می شود.

✓ بعد از جراحی بای پس معده به خصوص بعد از جراحی Roux-en-y هایپوگلیسمی بعد از غذا

رخ می دهد که ناشی از هایپرانسولینم اندوژن و درگیری وسیع جزایر پانکراس است و پاتوژنز آن

دقیقا مشخص نمی باشد

✓ درمان دارویی اولیه: مهارکننده های آلفا گلیکوزیداز، دیازوکساید یا اکتروتايد اگر پاسخ ندهد،

ممکن است نیاز به پانکراتکتومی پارشیال باشد.

✓ در **هایپوگلاسیسمی اتوایمیون**، آنتی بادی علیه انسولین به انسولین که بعد از وعده غذایی ترشح شده متصل می شود و سپس بتدریج جدا می شود و سبب **هایپوگلاسیسمی تاخیری بعد از وعده غذا** می شود.

✓ آنتی بادی علیه رستپور انسولین می تواند به صورت آگونیست عمل کند.
✓ محرک های ترشح انسولین مثل سولفونیل اوره و گلینید الگوی آزمایشگاهی انسولینوما را تقلید می کنند با این تفاوت که سطح سرمی داروی در گردش خون بالا است.

✓ انسولینوما ناشیاع است و بیش از ۹۰٪ آنها خوش خیم و قابل درمان هستند.
✓ سن متوسط بروز در موارد اسپورادیک ۵۰ سال است اما اغلب تومور در دهه سوم در همراهی با MEN.1 ظاهر می شود.

✓ CT و MRI ۷۰-۸۰٪ موارد را تشخیص می دهند و متاستاز را در موارد بدخیم در حد ۱۰٪ می توانند تشخیص بدهند.

□ درمان اولیه انسولینوما جراحی است.

دiazوکساید (مهار کننده ترشح انسولین) یا **سوماتواستاتین** (آنالوگ اکتروتاید) را می توان در درمان توده های غیر قابل جراحی به کار برد.
استفاده از Everolimus (مهار کننده mTOR) نوید بخش بوده است.

هایپوگلاسیسمی تصادفی، پنهان یا مخرب:

✓ ناشی از مصرف تصادفی یا اشتباهی محرک های ترشح انسولین یا تزریق انسولین است.
✓ هایپوگلاسیسمی ساختگی (Factitious) ناشی از انسولین تظاهرات انسولینوما را تقلید میکند
✓ مصرف محرک های انسولین سبب افزایش cpeptide و مصرف انسولین اگزوزن با cpeptide پایین همراهی دارد.

❖ گلوکومتر در قند های پایین دقت کمی دارد و برای تشخیص قطعی نباید استفاده شود.
❖ در حضور لکوسیتوز اریتروسیتوز، ترومبوسیتوز و تاخیر در جداسازی سرم، هایپوگلاسیسمی کاذب رخ می دهد.

تشخیص مکانیسم بروز هایپوگلاسیسمی:

اول داروها را بررسی می کنیم (حتی در صورت عدم شرح حال مصرف دارو). سپس در شرایطی مثل بیماری شدید کمبودهای هورمونی و تومورهای غیر سلول بتا و در غیاب همه ی موارد فوق باید به فکر هایپرانسولینمی درونزاد باشیم.

درمان فوری:

- ۱- اگر بیمار هوشیار و قادر به خوردن است، قرص گلوکوز یا مواد غذایی حاوی گلوکوز مناسب هستند. دوز مناسب برای شروع ۱۵-۲۰ گرم است.
- ۲- اگر بیمار قادر به خوردن نمی باشد، تزریق وریدی ۲۵ گرم گلوکوز و سپس انفوزیون گلوکز و چک مکرر قند خون انجام شود.
- ۳- اگر امکان تزریق وریدی وجود ندارد، تزریق زیرجلدی یا عضلانی 0.1mg گلوکاگون در بالغین انجام شود (به خصوص در DM1)
- ۴- مکانیسم اثر گلوکاگون گلیکوژنولیز است لذا استفاده از گلوکاگون در شرایطی که ذخیره گلیکوژن کافی نمی باشد، موثر واقع نمی شود (مثل هایپوگلاسیسمی ناشی از الکلی). همچنین گلوکاگون سبب افزایش انسولین می شود لذا در DM2 کمتر موثر است.

جلوگیری از عود هایپرگلاسیسمی:

- قطع داروهای مسبب
- درمان بیماری شدید زمینه ای
- جایگزینی کورتیزول و هورمون رشد
- درمان جراحی رادیوتراپی یا شیمی درمانی در تومورهای غیر سلول بتا و کورتیکواستروئید یا هورمون رشد نیز موثر هستند.
- درمان جراحی انسولینوما curative است
- استفاده از دیازوکساید یا اکتروتااید در بیماری های سلول بتا غیرقابل جراحی و پارشیال پانکراتکتومی
- کورتون و ایمونوساپرسیو در اتوایمنی اگر چه اغلب خود محدود هستند.
- **استفاده از نشاسته ذرت نپخته در زمان خواب یا انفوزیون قند در طی خواب**

متابولیک استخوان

✓ اغلب این ضایعات با کاهش حجم استخوان همراه هستند اما می توانند علتی به جز متابولیک داشته باشند ← مانند علل عفونی، ژنتیک و غیره

TABLE 74-1 CONDITIONS, DISEASES, AND MEDICATIONS THAT CAUSE OR CONTRIBUTE TO METABOLIC BONE DISEASE	
Osteoporosis (see Chapter 75)	Osteoporosis-pseudoglioma syndrome
Paget disease of bone	X-linked osteoporosis
Hyperparathyroid bone disease (i.e., osteitis fibrosa cystica)	Miscellaneous factors
Osteomalacia and rickets	Infiltrative diseases
Hypophosphatemic syndromes	Multiple myeloma
Vitamin D syndromes	Lymphoma, leukemia
Anticonvulsants	Sarcoid
Aluminum	Malignant histiocytosis
Metabolic acidosis	Mastocytosis
Renal osteodystrophy	Gaucher' disease
Genetic diseases	Hemolytic diseases (e.g., thalassemia, sickle cell anemia)
Osteogenesis imperfecta	Transplantation osteodystrophy
Hypophosphatasia	

بیماری پاژه :

- ✓ نام دیگر این بیماری otitis deformans می باشد
- ✓ بعد از استئوپروز دومین بیماری شایع استخوان می باشد.
- ✓ اغلب بیماری های متابولیک، استخوان را به صورت منتشر درگیر می کند ولی این بیماری هم منتشر و هم به صورت (focal) موضعی می باشد. حتی می تواند ۱ استخوان را درگیر کند.
- ✓ شایع ترین استخوان ها: **tibia- vertebral - pelvic -جمجمه و فمور** می باشد.
- ۱. اختلال اولیه در پاژه ← **افزایش باز جذب** استخوان با فعالیت **استئوکلاست** ها می باشد.
- ۲. مرحله دوم ← افزایش فعالیت استئوبلاست و **ضایعات تیپیک اسکروتیک** ایجاد میشه.
- ۳. مرحله سوم که دیگه مزمن شده اغلب فقط ضایعات قبلی بزرگتر می شوند و ضایعات جدید به ندرت ایجاد می شوند

❖ **در رادیوگرافی ← ضایعات اسکروتیک**

❖ **اسکن استخوان ← افزایش جذب**

❖ در سرم بیمار ← افزایش میزان **آلکالن فسفاتاز** که علامت اختصاصی بیماری پاژه می باشد.

اغلب بیماران پاژه بدون علامت هستند و اغلب با سطوح بالای آلکالن فسفاتاز که به صورت روتین چک می شود شناسایی می شود.

از علائم کلینیکی آن ← درد استخوان- دفورمیتی اسکلتی - شکستگی- استئوآرتریت و تحت فشار قرار گرفتن اعصاب (ناشنوایی- تنگی کانال نخاع...)

❖ از عوارض ناشایع :

۱. هایپرکلسمی (در بیماران با بی حرکتی طولانی)

۲. نارسایی قلب high out put.

۳. کمتر از ۱٪ بیماران دچار استئوسارکوم می شوند.

❖ علت زمینه ای پاژه به درستی مشخص نیست و می تواند به دنبال عفونت ویروسی یا زمینه ای ژنتیکی در آن دخیل باشد.

❖ میزان افزایش آلکالن فسفاتاز با میزان فعالیت بیماری پاژه **مرتبط می باشد** (بهتر است فرم استخوانی این آنزیم چک شود که حساس تر است)

❖ **اسکن استخوان** محل ضایعه اولیه و انتشار ضایعات را مشخص می کند.

❖ **رادیوگرافی** ← برای تایید تشخیص استفاده میشه همچنین برای بررسی پیشرفت در ضایعات فوکل مفید است.

۲ هدف اصلی درمان : ① بهبود علائم ② جلوگیری از عوارض بیماری می باشد.

اندیکاسیون های درمان:

① **علامت دار باشد** : مانند درد استخوان - سردرد- اختلالات نرولوژیک

② کاهش میزان خون رسانی به مناطق درگیر پاژه **قبل از عمل جراحی** جهت کاهش خون ریزی

③ درمان **هایپرکلسمی** در بیماران با بی حرکتی طولانی

④ جلوگیری از **دفورمیتی** استخوانی ، ناشنوایی و اختلالات نرولوژیک

درمان پاژه :

درمان غیردارویی ← مانند عمل جراحی و برداشت ضایعه (دفورمیتی-شکستگی...)

درمان دارویی ← استفاده از داروهای ضد بازجذب استخوان و کنترل درد می باشد.

درمان اصلی با **بی فسفونات ها** مثل Zolendronate (استنوکلاست ها را مهار می کند)+ **مکمل کلسیم** و **vit D** (جهت افزایش اثر بی فسفونات ها) با جلوگیری از هایپوکلسمی و هایپر پاراتیروئیدی.

هایپرپاراتیروئیدی و اختلال استخوانی آن :

- ✓ نام دیگر آن osteitis fibrosa cystica (OFC) می باشد.
- ✓ افزایش میزان هورمون PTH که در زمینه **هایپرپاراتیروئیدی اولیه** و **هایپرپاراتیروئید ثانویه** (کاهش vit D و اختلال کلیوی مزمن) می باشد.
- ❖ افزایش فعالیت استئوکلاست + سنتز مجدد استخوان توسط استئوبلاست ها رخ می دهد
- ❖ مینرالیزه شدن به درستی انجام نشده در نتیجه **میکروسیست** در استخوان ایجاد شده + با افزایش تعداد فیبروبلاست ها و استروما در marrow (باعث ایجاد **فیروز** در بافت استخوانی می شود).
- در بررسی سطحی سرمی :

۱. مارکرهای استخوان سازی زیاد میشه : **آلکان فسفاتاز + استئوکلسین**
 ۲. مارکرهای بازجذب استخوان هم زیاد میشه : **(N & C terminal of telopeptides)**
 - ❖ از لحاظ بالینی موجب درد استخوانی در استخوان های درگیر می شود.
 - ❖ تراکم استخوان به روش DEXA ممکن است **نرمال یا کاهش** یافته باشد (دانسیتومتری).
- یافته های پاتوگنومونیک رادیولوژی :**

۱. نمای فلفل نمکی در جمجمه (salt & pepper)
۲. بازجذب قسمت انتهایی بند آخر انگشتان و دیستال کلاویکل
۳. باز جذب ساب پریوستال کورتکس **انگشت دوم**
۴. **تومور قهوه ای** (تجمع استئوکلاست ها که ضایعه لیتیک درست می کنند) در لگن و استخوانهای بلند می باشد.

- ✓ این یافته های رادیولوژی با پاراتیروئیدکتومی **از بین می روند**.
- ✓ دانسیته استخوان سریعاً پس از پاراتیروئیدکتومی **افزایش می یابد**.
- ❖ درمان هایپرپارا اولیه جراحی است و در موارد ثانویه ابتدا درمان بیماری زمینه ای و در موارد مقاوم جراحی توصیه می شود.
- ❖ اگر هایپرکلسمی خفیف است و حجم توده استخوانی **نرمال** است (دانسیتومتری نرمال) نیاز به درمان ندارد.
- ❖ هایپرکلسمی با استفاده از داروهای تقلیدکننده کلسیم بر روی پاراتیروئید درمان می شود (سیناکلست). این دارو در **نارسایی مزمن کلیه** با هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه، بیماران با **کارسینوم پاراتیروئید** که عمل جراحی با شکست مواجه شده است و بیماران **هایپرپاراتیروئیدیسم اولیه شدید** کاربرد دارد.

❖ پس از عمل جراحی **هیپوکلسمی** متوسط تا شدید دیده می شود. اصطلاحاً به آن Hungry bone (استخوان گرسنه) گفته می شود.

استئومالاسی و ریکتز

✓ **ریکتز در کودکان** که صفحه رشد باز است رخ می دهد و **استئومالاسی در بزرگسالان** با صفحه رشد بسته رخ می دهد.

✓ مشکل اصلی اختلال در مینرالیزاسیون استخوان است این بیماران استئوبلاست دارند و می توانند استئوئید تولید کنند ولی امکان مینرالیزه کرن آن را ندارند. که این اختلال به صورت رگه و درزهای استئوئید نازک در بیوپسی استخوان خود را نشان می دهد.

علائم:

✓ **درد استخوان، شکستگی کاذب، شکستگی، خم شدن استخوانهای بلند و سایر اختلالات اسکلتی**
✓ در کودکان مبتلا به ریکتز **برجسته و پرانتری شکل شدن** زانو ها و **مچ پاها و زاویه گوستو کندرال** (تسبیح روزاری rachitic rosary) و **اختلالات دندانی** می شود.
یافته رادیولوژی کاراکتر یستیک در استئومالاسی:

✓ **looser's zone یا Milkman's Psudo fracture** می باشد.

➤ اختلال مینرالیزاسیون به دلیل عدم امکان تشکیل کریستال هیدروکسی آپاتیت می باشد دلایل:

۱. **هیپوفسفاتی (شایع)**
۲. **هیپوکلسمی (نادر)**
۳. **کمبود ویتامین D (شایع)**
۴. **مصرف آلومینیوم در اورمی و داروهای ضد تشنج با دوز بالا و مصرف طولانی مدت**
۵. **اسیدوز متابولیک مزمن** نیز می تواند منجر به استئومالاسی یا ریکتز شود.

تشخیص بیماری:

با علائم بالینی + توده کم استخوانی (دانسیتومتری) + یافته های کاراکترستیک در رادیوگرافی + **هیپوکلسمی، هیپوفسفاتی، سطح PTH بالا و ALP بالا، سطح پایین ویتامین D**، و دردهای استخوانی و ضعف عضلانی بدون توجه داده می شود.

❖ **هیپر فسفاتوری** مشخصه اختلالات از دست دهنده کلیوی فسفر هستند. تشخیص معمولاً به صورت کلینیکی داده می شود ولی تشخیص نهایی به وسیله بیوپسی از **استخوان سالم** پس از مصرف تتراسکلین نشاندار شده تایید میشه .

استئودیسترونی استخوان

- ✓ در بیماران مراحل **نهایی نارسایی کلیه** دیده می شود
- ✓ درد استخوان + شکستگی پاتولوژیک + دمنیرالیزاسیون استخوان
- ✓ **هیپر فسفاتمی و افزایش FGF-23** دیده می شود.
- ✓ هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه می تواند ناشی از **کاهش در تولید $1,25(OH)_2D$** به دلیل نارسایی کلیه باشد که منجر به هیپر فسفاتمی و تجمع کلسیم و فسفر در بافت نرم می شود.
- ✓ **افزایش PTH** و در نتیجه افزایش Turnover استخوان، دمنیرالیزاسیون و شکستگی دیده می شود.
- ✓ این بیماران به صورت دراماتیک به **$1,25(OH)_2D$ یا سیناکلست** پاسخ می دهند.

بیماریهای ژنتیکی**استئوژنز ایمپرکتا**

- ✓ می تواند خفیف یا شدید باشد، در نوزادی یا میانسالی خود را نشان دهد. و این بستگی به نوع موتاسیون دارد.
- ✓ این بیماران **استخوان های ترد و شکننده داشته و همچنین درگیری بافت های حاوی کلاژن مانند تاندون ها، پوست و چشم دارند.**
- ✓ موتاسیون ژنهایی که **کلاژن تیپ I** را کد می کنند.

بیماری هیپوفسفاتازیا

- ✓ ناشی از **موتاسیون ژن کد کننده آلکالین فسفاتاز غیر اختصاصی** بافتی ALPL می باشد
- ✓ دمنیرالیزاسیون، شکستگی، درد استخوانی و **ALP غیر قابل اندازه گیری در سرم**

Osteo prosis – pseudoglimn syndrom

- ✓ یک اختلال اتوزومال غالب بوده که با **استئوپورز + ناپینایی** ارتباط دارد. و
- ✓ موتاسیون در ژن LRPS می باشد.

بیماریهای اینفیلتراتیو استخوان

- ✓ در بیماران **مولتیپل میلوما + ماکرو گلوبولینی والدنشتروم + لوکمی یا لنفوم درگیر کننده مغز استخوان**، دمنیرالیزاسیون اسکلتی شایع است

- ✓ سایر اختلالات از جمله **آمی همولیتیک مثل تالاسمی یا آمی سیکل سل، سارکوئیدوز،**
- بیماری گوشه، ماسیتوسیتوز بدخیم یا هیستوسیتوز**
- ✓ علائم: استئوپنی منتشر + درد استخوانی + شکستگی

استئودیسτροφی ناشی از پیوند و بیماری های مزمن

- ✓ بیمارانی که تحت پیوند ارگان قرار می گیرند معمولا **استئوپوروز** شدید دارند.
- ✓ داروهای **گلوکورتیکوئید- تاکرولیموس و سیکلوسپورین**
- ✓ در بیمارانی که قبل از پیوند کاهش تراکم استخوان دارند علت آن بیماری زمینه ای یا درمان آنهاست
- به عنوان مثال در سیروز صفراوی اولیه اختلال استئوبلاست و کمبود کلسیم و ویتامین D وجود دارد.
- ✓ در بیماری **پیشرفته ریوی یا قلبی، کم تحرکی و سوء تغذیه** منجر به دمینرالیزاسیون می شود.
- ✓ بیماران با نارسایی پیشرفته کلیوی استئودیسτροφی کلیوی دارند.

اختلالات جنسی مردان

تستیس ها تشکیل شده از :

① سلول های **لیدیک** (ایترستیشیال) ترشح کننده **استرادیول و تستوسترون**

② توبولهای سمینی فر ← تولید کننده **اسپرم**

- ✓ GnRH روی هیپوفیز قدامی تاثیر می گذارد ← ترشح LH , FSH ← تاثیر بر تستیس ها
- ✓ LH بررسی سلول های لیدیک تاثیر می گذارد ← ترشح **تستوسترون** (فیدبک منفی و کاهش LH)
- ✓ FSH باعث تولید **اسپرم** از سلولهای سرتولی در توبول سمینی فر می شود در سلولهای سرتولی **گلیکوپروتئین** ساخته شده که اثر فیدبک منفی بر روی محور دارد و باعث کاهش FSH می شود.
- برای ارزیابی محور هیپوتالاموس- هیپوفیز-لیدیک از اندازه گیری LH و تستوسترون سرم استفاده می شود.
- برای ارزیابی محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- توبول سمینی فر ← از آنالیز منی و FSH سرم استفاده می شود.
- اگر شک به هیپوگنادیسم سنترال داریم (هیپوفیز) : از تست تزریق GnRH استفاده کنیم
- اگر شک به هیپوگناد اولیه داریم (تستیس ها) از تست تزریق HCG که یک نوع گلیکوپروتئین است که فعالیت بیولوژیک شبیه LH دارد استفاده می شود.

هیپوگنادیسم

- ✓ یعنی کمبود تستوسترون یا اسپروماتوژنز غیر موثر
- ✓ علائم بالینی کمبود آندروژن به زمان شروع و شدت کمبود بستگی دارد.
- ✓ در دوره جنینی تستوسترون برای تکامل ژنیتالیای خارجی مردانه لازم است که عمدتاً از طریق متابولیت تستوسترون به نام DHT (دی هیدروتستوسترون) صورت می گیرد.
- ✓ در دوران بلوغ آندروژن ها مسئول (علائم بلوغ) : رشد اجزای ژنیتالیا، عضلات اسکلتی ، حنجره ، رشد موهای آگزیلاری، پویس، صورت، و بدن و باعث افزایش فعالیت غدد ، رشد و بسته شدن صفحه اپی فیزیال غضروف می شود (رشد متوقف نمیشه و رشد قدی اندام ها ادامه می یابد و طول دست ها بزرگتر از قد می شود) (بیش از ۵ سانتیمتر اختلاف) و طول پاها نیز نسبت به کل قد زیاد تر از نرمال می شود (ظاهر eunuchoid)
- ✓ کمبود آندروژن پس از بلوغ منجر به کاهش لیبیدو، اختلال نعوظ، کاهش انرژی، چین و چروک ریز اطراف گوشه دهان و چشمها و کاهش موهای صورت و بدن می شود.

۱. کمبود آندروژن قبل از تولد : ژنیتالیای مبهم و سودو هرما فرودیسم مردانه
۲. کمبود آندروژن در اواخر بارداری : میکروپنیس ، کریپتورکیدسم یک طرفه یا دو طرفه
۳. کمبود آندروژن در بلوغ : عدم بروز علائم بلوغ جنسی و افزایش طول اندام ها ولی با استحکام پایین تر استخوانها
۴. کمبود آندروژن پس از بلوغ : کاهش لیبیدو ، اختلال نعوظ ، کاهش انرژی، استئوپنی

هیپوگنادیسم مردانه بر اساس محل کمبود به سه دسته تقسیم می شود (جدول ۶۵-۱)

TABLE 65-1 CLASSIFICATION OF MALE HYPOGONADISM
HYPOTHALAMIC-PITUITARY DISORDERS (SECONDARY HYPOGONADISM)
Panhypopituitarism
Isolated gonadotropin deficiency
Complex congenital syndromes
Hyperprolactinemia
Hypothalamic dysfunction
GONADAL DISORDERS (PRIMARY HYPOGONADISM)
Klinefelter's syndrome and associated chromosomal defects
Myotonic dystrophy
Cryptorchidism
Bilateral anorchia
Seminiferous tubular failure
Adult Leydig cell failure
Androgen biosynthesis enzyme deficiency
DEFECTS IN ANDROGEN ACTION
Testicular feminization (complete androgen insensitivity)
Incomplete androgen insensitivity
5 α -Reductase deficiency

① اولیه یا هیپرگنادوتروپیک هیپوگنادیسم :

✓ الیگواسپرمی یا آزو اسپرمی و سطح تستوسترون پایین ولی سطح LH و FSH بالا

② ثانویه یا هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم :

✓ به دلیل مشکل هیپوتالاموس یا هیپوفیز می باشد که سطح تستوسترون و LH,FSH پایین است.

③ اختلال در عملکرد آندروژن ها

پان هیپوپیتوئیتاریسم (کم کاری هیپوفیز)

- ✓ دلیل اختلالات مادرزادی یا اکتسابی در هیپوفیز یا هیپوتالاموس
- ✓ تومور، انفارکت به دلیل عدم خون رسانی مناسب، اختلالات انفیلتراتیو، اختلالات اتوایمیون، تروما و عفونت ها.

سندرم کالمن kallmann syndrome

- ✓ یک اختلال مادرزادی هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم است
- ✓ **مشکل بویایی** به صورت عدم توانایی تفکیک بوها یا **anosmia یا hyposmia**
- ✓ علت ایجاد سندرم کالمن اختلال نورونهای انتقال دهنده GnRH به هیپوفیز است بنابراین **کمبود GnRH** وجود دارد.
- ✓ بیماران به صورت قبل از بلوغ باقی می مانند (بیضه های کوچک و پلاستیکی، ظاهر دختر مانند، عدم نزول بیضه، ظاهر eunuchoid)

هیپر پرولاکتینمی

- ✓ هورمون پرولاکتین باعث **مهار آزاد شدن GnRH و کاهش LH,FSH**
- ✓ **سبب کاهش اثر LH بر روی سلول های لیدیک**
- ✓ **مهار عملکرد تستوسترون** بر روی ارگان هدف می شود.

کاهش وزن یا بی حالی شدید (systemic illness)

- ✓ می تواند منجر به هیپوگنادیسم ثانویه از طریق **کم شدن GnRH** شود.
- ✓ این مشکل در بیماران با کانسر، ایدز، بیماریهای التهابی مزمن بیشتر دیده می شود.

اختلالات اولیه گناد ها

سندرم کلاین فلتر klinefelter's syndrom

- ✓ شایعترین اختلال اولیه گنادها می باشد.
- ✓ علت آن جدا نشدن کروموزوم مادری در مرحله میتوز است که **ژنوتیپ 47xxy دارند**.
- ✓ **علائم بالینی:** در دوره بلوغ به صورت درجات متفاوتی از هیپوگنادیسم + ژنیکوماستی + **بیضه های سفت و کوچک** (اندازه کمتر از 2cm) در **حالت طبیعی** طول بیضه ها **بیشتر و مساوی 3/5cm** است + آزواسپرمی + ظاهر eunuchoid + **بالا بودن LH و FSH**
- ✓ **دیستروفی میوتونیک**

✓ به صورت ضعف عضلانی پیشرونده و آتروفی عضلات صورت- گردن- دست ها و اندام تحتانی،
طاسی فرونتال و میوتونی

✓ هیپوگنادیسم اولیه هم دارند.

کریپتورکیدیسیم

✓ حدود ۳٪ نوزادان پسر فول ترم دارند که خود به خود در سال اول زندگی اصلاح می شود.

✓ وقتی بیضه ها در داخل شکم باقی می مانند به دلیل دمای بالاتر **اسپرماتوژنز مختل شده و**

اولیگواسپرمی رخ می دهد ولی فانکشن سلولهای لیدیک نرمال بوده و در نتیجه **میزان**

تستوسترون افراد طبیعی است.

آنورکیا دوطرفه Bilateral anorchia

✓ در دوران جنینی ژنیتالیا خارجی کاملاً مردانه است و میزان طبیعی تستوسترون و دی

هیدروتسترون تولید می کند ولی قبل از تولد یا مدت زمان کوتاهی پس از تولد بافت

تستیکولار از بین می رود و منجر به **اسکروتوم خالی** می شود (سطح تستسترون پایین)

✓ **افتراق از کریپتورکیدیسیم با تزریق HCG می باشد.** در کریپتورکیدیسیم پس از تزریق

HCG سطح تستوسترون بالا می رود و تستیس پایین می آید ولی در آنورکیا خیر.

سایر اختلالات گنادی اکتسابی:

✓ عفونت ها (اوریون، گنوکوک، لپرماتوز)، رادیاسیون، آسیب عروقی، تروما، مصرف الکل و داروهای

شیمی درمانی بخصوص آلکالین کننده ها

✓ سطح FSH سرم می توانند **نرمال یا بالا** باشد

✓ سلولهای لیدیک هم با مکانیسم مشابه بالا می توانند آسیب ببینند.

✓ بیمارانی که میزان تولید تستوسترون در آنها کمتر شده درجاتی از کاهش قدرت و لیبدو، حساسیت

عاطفی، خستگی، علائم وازو موتور مانند گر گرفتگی را نشان می دهند. در این افراد **LH سرم معمولاً**

بالا است.

اختلال عملکرد آندروژن

سندرم فمینیزاسیون تستیکولار (Testicular Feminization)

✓ **عدم وجود رسپتور آندروژن**

✓ سودو هرمافرودیتسیم مردانه ژنتیک مردانه XY است و کریپتورکیدیسیم دارند ولی فنوتیپ **زنانه**

دارند (ژنیتالیا خارجی زنانه است)

✓ واژن کوتاه دارند ولی لوله های فالوپ، رحم و قسمت فوقانی واژن **تشکیل نمی شود.**

✓ در دوران بلوغ سینه‌های برجسته پیدا می‌کنند، موهای آگزیلاری و پوبیس رشد نخواهد کرد.

✓ میزان تستوسترون و LH بالاست.

نقص آنزیم 5 α ردوکتاز

✓ در حین تولد اسکروتوم باز و هیپوسپادیاس دارند.

✓ در بلوغ میزان تولید آندروژن کافی است و اسکروتوم، فالوس، عضلات بزرگ می‌شوند و این بیماران

ظاهر فیزیولوژیک مردانه دارند.

تشخیص هیپوگنادیسم مردانه

✓ اگر در معاینه بیضه‌ها در اسکروتوم و شکم به دست نخورد تست تحریکی با HCG انجام شود.

که اگر سطح تستوسترون بالا رود ← اثبات کریپتورکیدیسم

اگر سطح تستوسترون بالا نرود ← آنورکیا دو طرفه.

□ وجود بیضه‌های کوچک-سفت در اسکروتوم به نفع کلاین فلتر است که برای تشخیص

قطعی نیاز به کاریوتیپ می‌باشد.

✓ بیضه‌های بزرگتر 3/5cm یعنی دنبال علل اکتسابی باشیم نه مادرزادی.

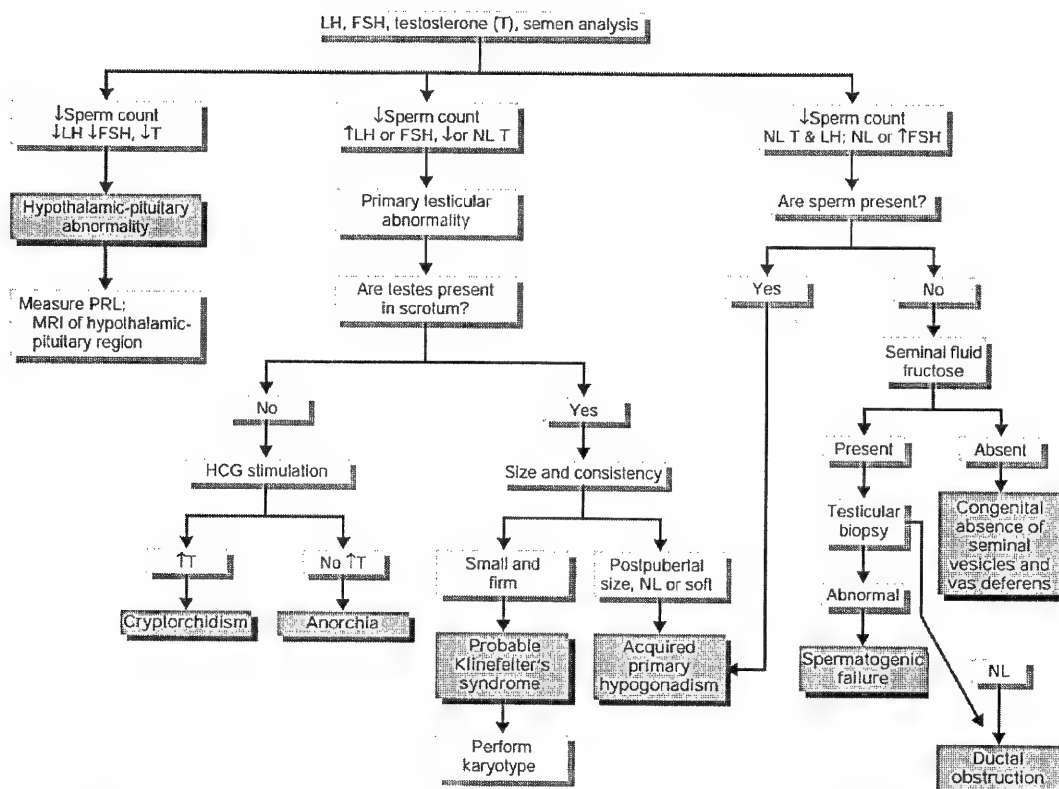


FIGURE 65-2 Laboratory evaluation of hypogonadism. ↑, Elevated; ↓, decreased or low; FSH, follicle-stimulating hormone; HCG, human chorionic gonadotropin; LH, luteinizing hormone; MRI, magnetic resonance imaging; NL, normal; PRL, prolactin.

- ✓ اگر اسپرم در منی وجود دارد یعنی لااقل مجاری یکی از بیضه ها باز است و دنبال علل اکتسابی نقص در بیضه (نه مجاری) باشیم.
- ✓ اگر اسپرم در مایع انزال بیمار وجود ندارد، هم اختلال مجرا و هم اختلال اولیه بیضه ها ممکن است وجود داشته باشد.
- ✓ سمینال وزیکل ها به داخل مایع سمینال فروکتوز ترشح می کنند. عدم وجود فروکتوز در مایع سمن نشان دهنده اختلال ژنتیکی سمینال وزیکل ها و وازودفران هاست.

ناباروری مردان

- ✓ ناباروری در 15% زوجها دیده می شود که 40% آن به دلیل اختلالات مردان 40% زنان و 20% مشکلات مشترک زوجها می باشد.
- به علاوه اختلال اسپرماتوژنز در بیماران زیر رخ می دهد:

۱. اختلالات هیپوتالاموس-هیپوفیز-تستیکولار-اختلال عملکرد آندروژن-هیپرتیروئیدیسم-هیپوتیروئیدیسم-اختلالات آدرنال-سیمتیک Illness.

- ۲. اختلال دروازودفران ها- سمینال وزیکل ها- پروستات- اختلال اسفنکتر مثانه که منجر به انزال برعکس (retrograde ejaculation)- اختلال پنیس مانند هیپوسپادیاز- تکنیک ضعیف کویتال- وجود آنتی بادی ضد اسپرم درژنیتال مرد یا زن از علل دیگر نازایی می باشد.

درمان هیپوگنادیسم و نازایی

- ✓ درمان کمبود آندروژن در بیماران با اختلال هیپوتالاموس-هیپوفیز یا اختلال اولیه تستیکولار با **تجویز تستوسترون** انجام می شود.
- ✓ درمان با تستوسترون باعث افزایش لیبدو، قدرت، حجم عضلات توانایی ورزش کردن، رشد موهای صورت بدن می شود. **عوارض آن شامل:** آکنه-احتباس مایعات-اریتروسیتوز-هیپرپلازی خوش خیم پروستات- و به صورت نادر آپنه خواب می شود.
- ✓ درمان با تستوسترون در کانسر پروستات **کنترا اندیکاسیون** دارد.

درمانهای ناباروری مردان:

- ۱. در **اختلال هیپوتالاموس** می توان از GnRH به صورت پالس تراپی استفاده کرد.
- ۲. در **اختلال هیپوفیز** با استفاده از گنادوتروپین اگزوژن(تجویز LH/FSH) به صورت مستقیم می توان تستیس ها را تحریک نمود و باعث تولید اسپرم و تستوسترون شد.

۳. اگر **اختلال اولیه تستیس** داشته باشیم و بیمار اولیگواسپرمی داشته باشد از روش IUI (تغلیظ اسپرم ها و تلقیح به درون رحم) و یا IVF (باروری در محیط آزمایشگاه) استفاده می شود.
۴. اگر علت آزواسپرمی **انسداد مجاری** باشد، برطرف کردن انسداد یا آسپیراسیون اسپرم از اپیدیدیم ها برای لقاح در آزمایشگاه کمک کننده است.

ژنیکوماستی

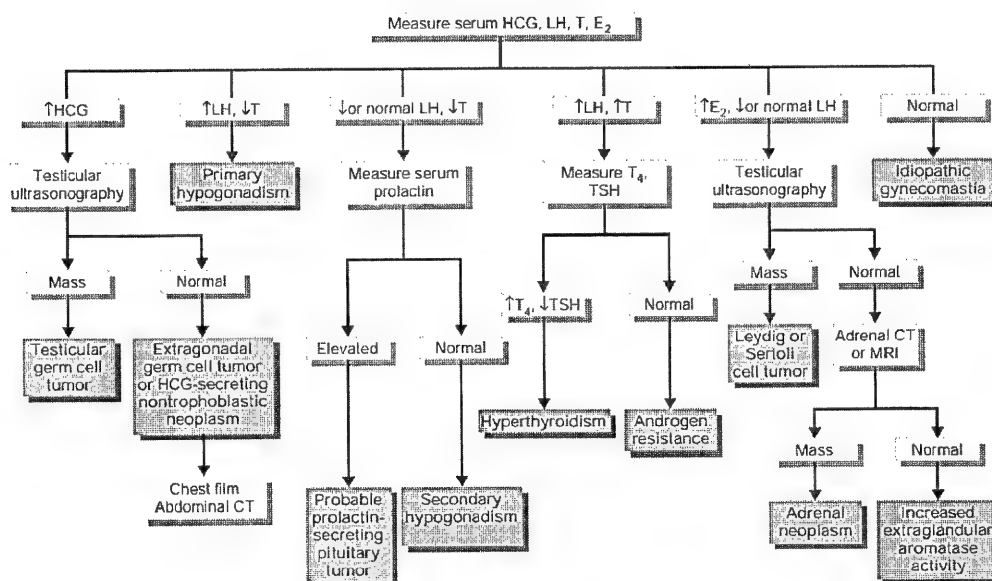
- ژنیکوماستی بزرگی خوش خیم بافت برست در آقایان به دلیل پرولیفراسیون بافت **گلندولار** است.
- ✓ در 70% پسران در سن بلوغ و $\frac{1}{3}$ مردان با سن حدود 50-80 سال دیده می شود.
- ✓ در بافت برست بهم خوردن تعادل استروژن و آندروژن باعث **افزایش استروژن** و مهار آندروژن شده و بافت گلندولار شروع به رشد می کند.
- ✓ **علل این عدم تعادل:** افزایش استروژن بدن، کاهش آندروژن بدن، عدم حساسیت بافت به آندروژن یا افزایش حساسیت به استروژن می باشد.

TABLE 35-2 CONDITIONS ASSOCIATED WITH GYNECOMASTIA	
PHYSIOLOGIC CONDITIONS	
Neonatal	
Pubertal	
Involutional	
PATHOLOGIC CONDITIONS	
Neoplasms	
Testicular	
Adrenal	
Ectopic production of human chorionic gonadotropin	
Primary gonadal failure	
Secondary hypogonadism	
Enzyme defects in testosterone production	
Androgen insensitivity syndromes	
Liver disease	
Malnutrition with refeeding	
Dialysis	
Hyperthyroidism	
Excessive extraglandular aromatase activity	
Drugs	
Estrogens and estrogen agonists	
Gonadotropins	
Antiandrogens or inhibitors of androgen synthesis	
Cytotoxic agents	
Efavirenz	
Alcohol	
Human immunodeficiency virus infection	
Idiopathic	

- ✓ ژنیکوماستی باید از بزرگی بافت چربی برست بدون پرولیفراسیون گلندولار و از سایر اختلالات برست از جمله کارسینوم افتراق داده شود.

کانشر پرست در آقایان :

- ✓ معمولاً به صورت یک طرفه + (Eccentric) + توده سفت و سخت که به بافت زیرین چسبیده
- ✓ فرورفتگی پوست، رترکشن یا پوسته شدن یا ترشح نیل
- ✓ ژنیکوماستی که در اطراف نیل ایجاد می شود به بافت های زیرین چسبیده نیست. اگرچه معاینه بالینی برای افتراق ژنیکوماستی از کانشر کافی است ولی سونوگرافی ممکن است نیاز باشد.
- ژنیکوماستی دردناک و تندر در سن بلوغ باید پیگیری شود چرا که اکثراً **پس از یک سال** از بین می روند
- پیدا کردن اتفاقی ژنیکوماستی بدون علامت در بزرگسالان نیازمند بررسی از لحاظ **الکل- داروها- بیماریهای کبد، ریه، کلیه** می باشد. همچنین بررسی از لحاظ علائم و نشانه های **هیپوگنادیسم یا هیپر تیروئیدی** لازم است.
- اگر در بزرگسالان توده دردناک پیشرونده در پرست (علامت دار) ایجاد شود بررسی عملکرد **تیروئید، کبد، کلیه** لازم است. اگر **نرمال بودند** سطح سرمی **HCG، LH، تستوسترون و استرادیول** اندازه گیری شود. بررسی های بیشتر بر اساس الگوریتم (۶۵-۳) صورت گیرد.
- قطع داروهای مختلف یا اصلاح بیماری زمینه ای باعث کاهش پیشرفت رشد بافت گلندولار می شود.
- اگر **پایدار ماند** از **داروهای ضد استروژن (مانند تاموکسی فن)** برای ۳ ماه می توان استفاده کرد.
- ژنیکوماستی که **بیش از یک سال** باقی بماند معمولاً شامل بافت فیبروتیک است و به داروها کمتر جواب می دهد. در این موارد از **جراحی** می توان استفاده کرد.



چاقی Obesity

تعریف چاقی = نمایه توده بدن ($BMI \geq 30$)

کلاسی ۱ ← 30-34.9 کلاسی ۲ ← 35-39.9 کلاسی ۳ چاقی شدید = $BMI \geq 40$

تعریف چاقی کشنده (morbid obesity)

① چاقی بیش از 45kg یا حداقل 60% بیش تر از وزن ایده آل

② هر فردی با $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$

- ✓ چربی احشایی (ویسرال) و سایز دور کمر ارتباط مستقیمی با حوادث قلبی - عروقی داشته است.
- ✓ سایز دور کمر $> 102 \text{ cm}$ در آقایان و $> 88 \text{ cm}$ در خانها با سندرم متابولیک ارتباط دارد.
- ✓ چاقی نتیجه تقابل عوامل ژنتیکی و محیط است که 80% کودکان چاق والدین چاق دارند.
- ✓ که چاقی ناشی از تاثیر چندین ژن بوده و یک ژن ثابت در چاقی تاثیر ندارد.
- ✓ **لپتین** در حالت نرمال در بدن ریتم شبانه روزی برای ترشح دارد و بیشترین میزان در عصر و شب ترشح می شود از بین رفتن ترشح لپتین باعث **پر خوری شبانه** (سندرم خوردن شبانه) .

سندرم Bardet- Biedl:

- ✓ سندرم اتوزوم مغلوب است که با **چاقی + هیپوگنادیسم در آقایان**، عقب ماندگی ذهنی، دیستروفی شبکیه **پلی داکتیلی**، مالفورماسیون کلیه شناخته می شود.

سندرم پرادر ویلی (Prader- willi syndrome)

- ✓ از بین رفتن بازوی بلند کروموزوم 15
- ✓ **چاقی** + تون ضعیف عضلات در کودکی + اختلال شناختی، ناهنجاری رفتاری (تحریک پذیری)، **کوتاهی قد + هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم** شناخته می شود.
- فاکتورهای محیطی زیادی نیز در افزایش شیوع چاقی موثر بوده اند:

❖ غذاهای با کالری بالا + فعالیت فیزیکی پایین + سطح فرهنگی اجتماعی پایین + مصرف سیگار + مصرف کربوهیدرات و غذا های با اندکس گلیسمیک بالاتر

❖ بین بافت چربی و مقاومت به انسولین و یا اختلال اندوتلیوم که منجر به آترواسکلروز می شود ارتباط وجود دارد.

- ❖ آدیپو سیتوکین ها و آدیپو کین ها به صورت پروتئین هایی هستند که باعث فعال شدن سیستم ایمنی و ایجاد التهاب در بدن می شوند.
- ❖ **بیان زن آدیپونکتین** در بافت های چربی با چاقی، مقاومت به انسولین و تیپ 2 دیابت ارتباط معکوس دارد (مطالعات نشان داده هرچه سطح آدیپونکتین بالاتر باشد در برابر ایجاد دیابت نوع 2 نقش محافظتی دارد).
- ❖ **کمبود آدیپونکتین** نسبت به چاقی یا قند بالا بیشتر **سبب مقاومت به انسولین** می شود همچنین کمبود آن با بیماری های کرونری در دیابتی ها همراهی دارد .
- ❖ 10% کاهش وزن منجر به افزایش قابل توجه آدیپونکتین (40%-60%) در افراد دیابتی و غیر دیابتی شده است.
- ❖ سطح آدیپونکتین با **چربی احشایی** بیشتر ارتباط دارد.

لپتین

- ✓ در بالانس انرژی از طریق **هیپوتالاموس** نقش دارد.
- ✓ لپتین باعث کاهش غذا خوردن، افزایش مصرف انرژی، تنظیم متابولیسم قند و چربی و تغییر عملکرد نورو اندوکراین می شود.
- ✓ با افزایش چاقی میزان لپتین پلاسما نیز **افزایش** می یابد.
- ✓ **درمان با لپتین** باعث کاهش گلوکز خون، افزایش متابولیسم وابسته به انسولین در کبد، کاهش تری گلیسیرید کبد و عضلات شده و به صورت کلی می توان گفت لپتین **باعث افزایش حساسیت به انسولین** در بدن می شود
- ✓ لپتین به صورت مستقل در **کاهش مورتالیتی قلبی عروقی** تاثیر داشته است.
- ✓ لپتین بیشتر با **چربی زیر پوست** ارتباط دارد.
- ✓ بافت چربی ذخیره زیادی از $TNF-\alpha$ و $IL6$ می باشد که سطح این دو فاکتور با مقاومت به انسولین در ارتباط است.
- ✓ $TNF-\alpha$ مستقل از مقاومت به انسولین با مکانیسم دیگری باعث افزایش بیماری قلبی عروقی می شود.
- ✓ **Resistin** نیز از چربی سفید ترشح شده و در پلاسما قابل اندازه گیری بوده و در مقاومت به انسولین در چاقی موثر است.
- ❖ **PAI-1** پپتید فعال دیگری است که از چربی ها خصوصاً **چربی احشایی** ترشح شده و با **بیماری های قلبی- عروقی و افزایش انعقاد پذیری** خون در ارتباط است.
- ❖ با کاهش وزن و کاهش تری گلیسیرید میزان PAI-1 کم می شود.

❖ برداشت چربی احشایی هنوز در انسان‌ها تایید نشده است ولی در مطالعات حیوانی نشان داد شده که بهبود تحمل گلوکز و افزایش حساسیت به انسولین شده است.

خطرات همراه با چاقی

- ① سندرم کاردیومتابولیک ② دیابت نوع 2 ③ HTN ④ HLP
- ⑤ بیماری عروق کرونری ⑥ CHF ⑦ AF ⑧ استئوآرتریت
- ⑨ استروک ⑩ بیماری‌های کیسه صفرا ⑪ کبد چرب
- ⑫ آپنه خواب ⑬ آسم ⑭ ریفلاکس گاستروازوفازیال
- ⑮ کانسرها (رحم-پرست-کولون)
- ⑯ اختلال در منس-ناباروری-سندرم تخمدان پلی کیستیک

❖ کاهش 7-10% از وزن باعث کم شدن بسیاری از خطرات فوق می‌شود.

❖ کاهش وزن (15-25% از وزن اولیه) پس از عمل بای پس معده در بیماران کلاسی 2 و 3 چاقی باعث بهبود دیابت تیپ 2 برای 10-2 سال شده است.

تشخیص و بررسی چاقی

- ✓ چاقی در آقایان آندورید (شکمی-سیبی شکل) است که با عوارض مقاومت به انسولین، فشار خون، دیس لیپیدی، هیپروریسمی در ارتباط است.
- ✓ چاقی در خانمها به صورت ژنیکوئید (به شکل گلابی) بوده که چربی بیشتر در هیپ، ناحیه گلوئئال فمورال تجمع داشته و با عوارض متابولیک کمتری در ارتباط است.
- از نسبت محیط دور کم به هیپ (WHR) برای افتراق کمک گرفته می‌شود. نسبت بیشتر از 1 در آقایان و بیشتر از 0.8 در خانم‌ها نشان دهنده تجمع چربی احشایی و چاقی شکمی بوده افراد در خطر سلامتی قرار دارند.

- روش استاندارد طلایی اندازه گیری چربی کل بدن هیدرودنسیتومتری (Hydrodensitometry) می‌باشد که وزن بدن را زیر آب اندازه گیری می‌کند و اساس این روش تراکم کمتر بافت چربی نسبت به عضلات می‌باشد.
- ✓ روش‌های دیگر اندازه گیری چربی بدن DEXA (Dual-energy X-ray absorptionmetry) می‌باشد. این روش از لحاظ قیمت نیز نسبت به CT اسکن و MRI به صرفه تر بوده ولی قادر به افتراق بافت چربی احشایی از چربی زیر پوست نمی‌باشد.

✓ روش دیگر امیدانس بیوالکتریک بوده که نسبت به DEXA حساسیت کمتری دارد ولی راحت تر می باشد.

✓ BMI (اندکس توده بدنی) به صورت گسترده برای اندازه گیری میزان چاقی استفاده می شود . BMI 19-27 با حوادث قلبی عروقی کمتری در ارتباط است و بالاتر از ۲۷ مخصوصا در سنین بالاتر ریسک قلبی بیشتر است.

اخیرا روش استاندارد طلایی برای اندازه گیری حجم چاقی احشایی CT اسکن (در محدوده L4-L5 یا MRI است ولی به دلیل هزینه بالا و اشعه امروزه کمتر قابل استفاده است.

✓ اندازه گیری چربی احشایی به وسیله **سونوگرافی** روش دیگری است که در مطالعات و کلینیک قابل استفاده است و بعضی مطالعات نشان داده اند که چربی اندازه گیری شده توسط سونوگرافی ارتباط زیادی با بیماریهای قلبی- عروقی دارد و این روش از اندازه گیری دور کمر حساس تر است.

درمان چاقی

TABLE 36-7 GUIDE TO SELECTING TREATMENT BASED ON BMI CATEGORY*					
TREATMENT	BMI CATEGORY				
	25-26.9	27-29.9	30-34.9	35-39.9	≥40
Diet, physical activity, behavior therapy	Yes with comorbidities	Yes with comorbidities	Yes	Yes	Yes
Pharmacotherapy		Yes with comorbidities	Yes	Yes	Yes
Weight-loss surgery			Yes with comorbidities	Yes with comorbidities	Yes with comorbidities

✓ در حالت کلی 4 درمان اصلی تغییر سبک زندگی (رژیم غذایی و ورزش) + رفتار درمانی + داروها + جراحی وجود دارد که استفاده از چند روش نتیجه بهتری نسبت به یک روش دارد.

سبک زندگی

✓ در مراحل اول باید روزانه 250 تا 500 کالری را کاهش داد.

✓ میزان کالری روزانه که از کربوهیدرات تامین می شود باید به 40-45% کاهش یابد و به صورت کلی در طول 24h میزان کربوهیدرات کمتر از 130g/Day نشود.

$$\text{میزان پروتئین دریافتی} = 1.29 \frac{gr}{kg} + 0.25 \times (\text{وزن ایده آل} - \text{وزن اخیر})$$

✓ در **نارسایی کلیه** ($GFR < 60$) و **میکروآلبومینوری** میزان پروتئین دریافتی کمتر باشد.

✓ 30-35% کالری دریافتی باید از **چربی ها** تامین شود.

✓ چربی **ترانس** محدود شود (نخورد) و **چربی اشباع** شده به کمتر از 7 درصد کاهش یابد.

- ✓ وعده های غذایی باید شامل فیبر باشد که از میوه و سبزیجات تازه تأمین شود.
- ✓ توصیه می شود به ازای هر 1000 کالری 14gr فیبر (یعنی روزانه 20-35 gr فیبر) مصرف شود که در کربوهیدراتهای سالم و غذاهای با اندکس گلیسمیک کم وجود دارد.
- ❖ بیماران می توانند با 10-20 دقیقه ورزشهای کششی یا ایروبیک (پیاده روی با سرعت متوسط) شروع کنند و به تدریج زیاد کنند.
- ❖ در تمام ورزشها باید ابتدا بیمار گرم کند تا میزان آسیب کمتر شود.
- ❖ توصیه شده است که در طول هفته 150 دقیقه ورزش لازم است.
- ❖ گایدلاینهای جدید: 60-90 دقیقه در روز و به صورت متوسط 150-175 دقیقه در هفته در کاهش وزن موثرتر بوده است.

تغییرات رفتاری و آموزش بیمار

- ❖ برای کاهش وزن موثر مداخله در رفتار و شناخت بیمار و آموزش او بسیار مهم است که بهتر است توسط یک روانپزشک مدیریت شود.
- ❖ برگزاری جلسات هفتگی نتیجه بهتری داشته است
- ❖ باید بیمار خود و علایق خود را بشناسد تا بتواند تغییرات رفتاری ایجاد کند.

دارو درمانی

- ❖ اورلیستات (orlistat) + فترمین phentermine + لورکاسرین (lorcaserin) و ترکیب فترمین با توپیرامات .

❖ به جز فترمین به تنهایی، بقیه برای درمان طولانی مدت توصیه شده است.

اورلیستات (orlistat):

- ❖ باعث کاهش جذب کالری از دستگاه گوارش به وسیله مهار جذب چربی می شود.
- ❖ به طور متوسط میزان چربی 30% کاهش می یابد
- ❖ علاوه بر کاهش وزن باعث کاهش بروز دیابت، کم شدن LDL و کلسترول، بهتر شدن فشار خون و کنترل بهتر قند خون در افراد دیابتی می شود.
- ❖ مختصری میزان HDL کاهش می یابد.
- عوارض اصلی ← اسهال - نفخ شکم، مدفوع چرب، urgency مدفوع و در موارد نادر بی اختیاری مدفوع همچنین میزان سنگ کیسه صفرا افزایش می یابد.
- ❖ ویتامین های محلول در چربی A, D, E, K باید به صورت مکمل داده شود.
- دوز مورد استفاده 120mg قبل از هر وعده غذایی است.

فنترمین Phentermine

- ❖ برای استفاده کوتاه مدت (حداقل ۶ ماه) توصیه شده است.
- ❖ عملکرد شبیه آمفتامین دارد باعث **افزایش فشار خون، افزایش ضربان قلب، تحریک سیستم عصبی (بی خوابی) و مهار اشتها می شود.**
- ❖ دوز توصیه شده 30mg روزانه است
- ❖ ترکیب فنترمین با ضد افسردگی های سه حلقه ای یا مهار کننده مونوآمین اکسیدازها باعث افزایش سطح سروتونین در بدن شده و **عوارض از جمله افزایش فشار خون یا واکنش های شدیدتر ممکن است ایجاد کند.**

لورکاسرین (lorcaserin)

- ❖ آگونیست انتخابی رسپتور سروتونین 5-HT_{2C}
- ❖ در هیپوتالاموس از طریق فعال کردن (POMC) باعث کاهش وزن می شود.
- ❖ باعث **کاهش HbA1C در افراد دیابتی و کنترل بهتر فشار خون و بهبود پروفایل چربی شده است.**
- ❖ **بعنوان درمان اولیه در BMI ≤ ۳۰ و بیمارانی که BMI ≤ ۲۷ + یک ریسک فاکتور دیگر:**
- جمله فشارخون، دیابت نوع دو، چربی بالا داشته اند توصیه شده است.**
- ❖ دوز مصرفی 10mg دو بار در روز می باشد.
- ❖ عوارض: سردرد-عفونت راههای تنفسی فوقانی، نازوفارنژیت، سرگیجه، تهوع، خستگی.

فنترمین و توپیرامات طولانی اثر

- ✓ مهار کننده اشتها و تحریک کننده کلاس آمفتامین می باشد.
- ✓ توپیرامات جزو داروهای ضد تشنج است که از عوارض آن کاهش وزن می باشد.
- ✓ ترکیب توپیرامات با فنترمین اثر سینرژیک در کاهش وزن دارد.
- ✓ مثل لورکاسرین این ترکیب نیز در برنامه کاهش وزن طولانی مدت استفاده می شود
- (فنترمین به تنهایی در طولانی مدت نمی دهیم).**

- ✓ دارو باید یکبار در روز صبحها استفاده شود چون فنترمین **بیخوابی** می دهد.
- ✓ اگر پس از 12w بیمار **حداقل 5% کاهش وزن نداشته باشد به تدریج دارو قطع شود.**
- عوارض دارو** ← پارستری- خشکی دهان- یبوست- اسیدوز متابولیک- نازوفارنژیت- سردرد- عفونت راههای هوایی فوقانی.

✓ مواجهه با توپیرامات در سه ماهه اول بارداری منجر به شکاف لب یا بدون شکاف کام شده است.

در خانم‌های در سنین باروری استفاده نشود با ماهیانه تست بارداری داده شود.

✓ این دارو می‌تواند ضربان قلب را 20 ضربه در دقیقه بالا ببرد لذا **در بیماران با مشکلات قلبی-**

عروقی و مغزی با احتیاط مصرف شود.

✓ توپیرامات ریسک خودکشی، بی‌خوابی، افسردگی، پرخاشگری و اختلالات خلقی را بالا می‌برد.

✓ همچنین منجر به اختلالات شناختی از جمله اختلال حافظه، اختلال صحبت کردن، پیدا کردن کلمات

خواهند داشت.

✓ **توپیرامات در گلوکوم زاویه بسته کنتر اندیکاسیون دارد.**

❖ داروی contrave ترکیبی از بوپروپیون + ناکتروکسان است که فقط توسط FDA اثبات

شده است و برای کاهش وزن استفاده می‌شود.

عمل جراحی بارتريک

۱. در $BMI \geq 40$ اندیکاسیون دارد.

۲. در $BMI=35-40$ عمل جراحی بارتريک در صورتی که شرایط خطرناک دیگری از جمله **بیماری**

کاردیوپولونری (آپنه خواب شدید، کاردیومیوپاتی وابسته به چاقی) یا دیابت نوع دو کنترل

نشده داشته باشند، توصیه می‌شود.

۳. اخیراً عمل جراحی بارتريک در $BMI=30-35kg/m^2$ به همراه دیابت یا سندرم متابولیک انجام

می‌شود که شواهدی مبنی بر مفید بودن آن وجود ندارد (تفاوت با هاریسون)

۴. در نوجوانان کمتر از 17 سال یا آنهایی که بلوغ اسکلتی پیدا کرده اند (معمولاً 13 سال برای دخترها

و 15 سال برای پسرها) عمل جراحی بارتريک در موارد زیر توصیه می‌شود:

① BMI بین 35-40 به همراه حداقل یک بیماری دیگر از جمله دیابت نوع دو- آپنه خواب

انسدادی- سودو تومور سربرری

② $BMI \geq 50$

کنتر اندیکاسیون عمل جراحی بارتريک

✓ نارسایی احتقانی قلب، آنژین ناپایدار، سوء مصرف مواد مخدر و مشکلات روانپزشکی شدید

✓ **در روش لاپاروسکوپی** میزان عوارض از جمله عفونت پس از عمل جراحی، مدت زمان بستری در

بیمارستان کمتر است و زمان ریکاوری پس از عمل جراحی بیشتر می‌باشد.

- ✓ میزان تنگی محل آناستوموز، و انسداد روده پس از عمل جراحی بیشتر است.
- ✓ پس از عمل جراحی **بهبودی در دیابت نوع 2، فشارخون آپنه خواب و دیس لیپیدمی** مشاهده شده است.
- ✓ بهبودی در قند خون ناشتا قبل از کاهش وزن دیده شده است.
- ✓ بیشترین میزان کاهش وزن 12 تا 18 ماه پس از عمل جراحی مشاهده می شود.

پیش آگهی

- ✓ افزایش وزن پس از عمل جراحی بارتریک شایع نیست و اغلب در یک دوره 2 سال پس از عمل جراحی مشاهده می شود.
- ✓ **کاهش وزن** در طولانی مدت در افراد چاق دیابتی (حدود 5% کاهش وزن) می تواند منجر به کاهش خطر نارسایی مزمن کلیه، کاهش افسردگی، تناسب اندام، کنترل بهتر قند خون و فشار خون شود. **ولی کاهش مورتالیتی و خطر عوارض قلبی عروقی دیده نشده است (متفاوت با هاریسون)**

تغذیه در بیماران بستری

✓ اندازه گیری سطح سرمی ریز مغذی های خاصی مانند (مس - روی - تیامین - ۲۵ هیدروکسی ویتامین D - ویتامین B6 - فولات - ویتامین B12) و الکترولیت ها (منیزیم - پتاسیم - فسفر) برای راهنمایی وضعیت تغذیه کمک کننده است.
می توان بیماران را در سه قسمت **خفیف، متوسط یا شدید** طبقه بندی کرد.

- 1) افرادی که به صورت غیر ارادی در طول چند هفته تا چند ماه ۵-۱۰٪ یا بیشتر کاهش وزن دارند ۲
 - 2) افرادی که کمتر از ۹۰٪ وزن ایده آل (IBW) بدن وزن دارند
 - 3) افرادی که BMI آنها کمتر از ۱۸/۵ می باشد
- ✓ بیمارانی که در ICU بستری می شوند میزان غلظت پروتئین خون مانند آلبومین و پره آلبومین پایین بوده و شاخص مناسبی برای بررسی وضعیت تغذیه نمی باشد.
- ✓ به دلیل **نیمه عمر بالای آلبومین (۱۸-۲۱ روز)** پس از اصلاح وضعیت تغذیه همچنان سطح آلبومین پایین می ماند.
- ✓ **پره آلبومین نیمه عمر کمتری دارد (در حد چند روز) و بررسی آن می تواند نشان دهنده وضعیت پروتئین بدن در بیماران سرپایی که از لحاظ کلینیکی stable هستند باشد.**
- ✓ برای ارزیابی انرژی از فرمول هریس - بندیک (Harris- Benedic equation) می توان استفاده کرد. که بر اساس سن - جنس - وزن - قد میزان پایه مصرف انرژی بدن را محاسبه می کند **فعالیت فیزیکی و اثر گرما** را باید بر BEE اضافه کرد.
- در بیماران ICU که Bedrest هستند این میزان کاسته شود.

- ❖ روش ساده تخمین انرژی مورد نیاز **20-25kcal/kg/day** از وزن واقعی، وزن خشک یا IBW می باشد.
- ❖ در **بیماران ICU حتی میزان کمتر (15-20kcal/kg/day)** استفاده شود. (برای جلوگیری از عوارض over feeding).
- ❖ در بیماران دارای **سوء جذب** که از لحاظ کلینیکی پایدار هستند (تا حد 35k cal/kg/day) به نظر می رسد قابل قبول است.
- در بیماران چاق (وزن آنها 20-25٪ بیشتر از وزن ایده آل است) میزان کالری و پروتئین باید تنظیم شود و از فرمول زیر محاسبه شود:**
- $$Adjust \text{ وزن بدن} = (IBW - \text{وزن اخیر}) \times 0/25 + IBW$$

❑ در بیشتر بیماران با وضعیت کاتابولیک + کلیه سالم پروتئین تجویز شده $1/5 \text{ gr/kg/day}$

❑ میزان توصیه شده برای فرد سالم می باشد $(0/8 \text{ gr/kg/day})$.

میزان پروتئین تجویز شده باید بر اساس وضعیت ازوتمی و هیپر بیلی روبینمی بدن تعدیل شود.

✓ تغذیه روده ای به نسبت تغذیه وریدی میزان عوارض عفونی کمتر، هایپر متابولیسم کمتر، بهبود عملکرد روده ای و کاهش مورتالیتی و موربیدیتی دارد.

✓ **تغذیه روده ای** حداقل در طول ۱-۳ روز پس از پذیرش ICU شروع شود.

✓ **اسهال** در بیمارانی که تغذیه روده ای می شوند شایع است اما معمولاً به دلایل دیگر اسهال به وجود می آید از جمله تجویز آنتی بیوتیک ها، داروهای حاوی سوربیتول یا داروهای هایپرتونیک مانند استامینوفن، و عفونت ها.

✓ فرمولاسیون های دارای فیبر در کاهش اسهال موثر هستند.

✓ اگر نیاز به تغذیه روده ای **بیش از ۶-۴ هفته** وجود دارد: **لوله تغذیه از راه پوست** تعبیه شود.

✓ در بیماران بستری چندین نوبت اندازه گیری قند خون در روز و اندازه گیری الکترولیت ها از جمله

منیزیم، پتاسیم، فسفر چندین بار در هفته و در بیماران بستری در **Icu روزانه**

❑ تغذیه وریدی حداقل تا ۳-۴ روز پس از پذیرش Icu در بیمارانی که عدم تحمل تغذیه روده ای دارند **نباید آغاز شود**.

اندیکاسیون های تغذیه وریدی شامل موارد زیر است:

1. بیماران با **سندرم روده کوتاه** یا دیگر شرایطی که نارسایی روده ایجاد می کند (**اختلال حرکت** -

انسداد- ایلئوس شدید- بیماری التهابی روده شدید)

2. در بیمارانی که از لحاظ کلینیکی پایدار هستند ولی به دلیل بیماری زمینه ای، امکان شروع تغذیه روده ای پس از ۷-۱۰ روز در آنها همچنان وجود ندارد.

3. در بیماران با استرس کاتابولیک شدید که در Icu بستری می شوند و امکان شروع تغذیه روده ای پس از ۳-۵ روز در آنها همچنان وجود ندارد.

کنتر اندیکاسیون های تغذیه وریدی

۱. اگر راه گوارشی مناسب و کارآمد برای تغذیه روده ای وجود داشته باشد.

۲. اگر تغذیه وریدی **برای ۵ روز یا کمتر** مورد نیاز است.

۳. اگر در روز شروع تغذیه وریدی بیماری **اختلال الکترولیتی** داشته باشد یا **عدم توانایی تحمل حجم اضافی مایع** داخل عروقی داشته باشد. یا **هیپرگلیسمی شدید** وجود داشته باشد.

۴. اگر **عفونت داخل خون غیر کنترل شده** و یا **ناپایداری همودینامیک** داشته باشد.

۵. اگر گرفتن رگ مجزا برای تغذیه وریدی با افزایش ریسک همراه باشد (بر اساس قضاوت بالینی پزشک).

TABLE 68-2 SOME CLINICAL INDICATIONS FOR SPECIALIZED ORAL/ENTERAL OR PARENTERAL NUTRITION SUPPORT

- Patient currently exhibits moderate to severe protein or protein-energy malnutrition or has evidence of specific deficiency of one or more essential micronutrients
- Patient with involuntary body weight loss of 5-10% or more of their usual body weight in the previous few weeks or months, weighs less than 90% of ideal body weight, or has a BMI lower than 18.5 kg/m².
- Dietary food intake in a hospital or outpatient setting likely to be <50% of needs for more than 5-10 days due to underlying illness
- Patient with severe catabolic stress (e.g., ICU care, serious infection) and adequate nutrient intake unlikely for >3-5 days.
- After major gastrointestinal surgery or other major operation (e.g., hip replacement, partial organ resection)
- Medical illness associated with prolonged (>5-10 days) GI dysfunction (diarrhea, nausea and vomiting, GI bleeding, severe ileus, partial obstruction) and/or short bowel syndrome, chronic or severe diarrhea, or other malabsorptive disorders
- Clinical settings in which adequate oral food intake may be contraindicated or otherwise significantly decreased, such as respiratory or other acute or severe organ failure, dementia, dysphagia, chemotherapy or irradiation, inflammatory bowel disease, pancreatitis, high-output enterocutaneous fistula, alcoholism, drug addiction
- Chronic obstructive lung disease, chronic infection, or other chronic inflammatory or catabolic disorders with documented poor nutrient intake and/or recent weight loss

- ❖ رگ مرکزی میزان عوارض کمتری نسبت به رگ محیطی دارد
- ❖ حداکثر میزان توصیه شده برای چربی حدود 1gr/kg/day می باشد.
- ❖ سطح تری گلیسیرید سرم در ابتدا و سپس هفتگی اندازه گیری شده و **میزان تری گلیسیرید کمتر از ۴۰۰ حفظ شود**
- ❖ در تغذیه وریدی از راه مرکزی **۶۰ تا ۷۰ درصد کالری از دکستروز و ۳۰ تا ۴۰ درصد از چربی ها** تامین می شود این درصدها بر اساس قند خون و تری گلیسیرید تعدیل می شود.
- ❖ هایپرگلیسمی مرگ و میر بالاتری در بیمارستان دارد بنابراین کنترل دقیق قند خون **در شرایط ICU (۸۰ تا ۱۳۰ تا ۱۵۰ mg/dl) لازم است (تفاوت با هاریسون)**
- ❖ وقتی بیماری که تغذیه وریدی دریافت می کند و قند بالا می رود **تجویز IV انسولین** لازم است.
- ❖ سطح سرمی پایین تر **روی، سلنیوم، ویتامین C/E/D** باعث اختلال در اثر آنتی اکسیدان، **ترمیم زخم و سیستم ایمنی** می شود.
- ❑ **روی** باید در تغذیه وریدی بیماران با **سوختگی، زخم های بزرگ، از دست دادن زیاد مایعات از طریق سیستم گوارشی و سطح سرمی پایین** جایگزین شود.

- ❑ کمبود **تیامین** در بیمارانی که به صورت طولانی مدت **دیورتیک** مصرف می‌کنند یا **سوء جذب** مزمن دارند شایع است.
- ✓ عارضه شایع تغذیه وریدی **فلبیت موضعی** است: در بعضی موارد **دوز کم هیدروکورتیزون و هپارین** به ترکیبات اضافه می‌شود.
- ✓ اگر هیپر تری گلیسیریدمی ایجاد شده به کم کردن میزان لیپید پاسخ می‌دهد.
- ✓ تغذیه وریدی از راه مرکزی با میزان عوارض عفونی، متابولیک و مکانیکی بیشتری نسبت به رگ محیطی ارتباط دارد.
- ✓ میزان عوارض عفونی در رگ مرکزی غیر از ساب کلاوین مانند **ژوگولر یا فمورال بیشتر است**.
- ✓ تجویز مقدار ناکافی **آمینو اسید گلوتامین** باعث **افزایش احتمال عفونت** میشود. توصیه شده که **گلوتامین به صورت روتین در بیماران ICU تجویز شود**.

Refeeding syndrom

بیماران زیر خصوصاً در معرض خطر هستند:

- ✓ سابقه سوء تغذیه قبلی، الکلیسم، اختلالات و کمبودهای الکترولیتی، دوره های طولانی تجویز مایع داخل وریدی (دکستروز ۵٪) بدون حمایت تغذیه ای.
- ✓ refeeding syndrom به علت **تجویز بیش از حد دکستروز** (بیش از ۱۵۰ تا ۲۵۰g برای هر لیتر مایع تغذیه وریدی) ایجاد می‌شود. که باعث تحریک آزاد شدن انسولین می‌شود و در نتیجه منجر به **کاهش پتاسیم، منیزیم، فسفر** سرم (شیفت به داخل سلول) می‌شود.
- ✓ علائم کمبود تیامین را نشان می‌دهند

پیشگیری از Refeeding syndrom

- ✓ استفاده از **غلظت پایین تر دکستروز** در ابتدا و **میزان بالاتر پتاسیم، منیزیم و فسفر** در بیماران High risk و **تجویز تیامین** (۱۰۰mg/day برای سه تا پنج روز).
- ✓ بسیار مهم است که بیمارانی که به تازگی تغذیه وریدی در بیمارستان برای شروع شده است مرخص نشوند.

نکات جداول

داروهایی که سبب اختلال جذب یا تداخل یا دفع مواد غذایی مورد نیاز بدن می شوند:

- ✓ decrease nutrient absorption :phenytoin, sulfasalazine, elixir-based medications
- ✓ alter metabolism or utilization (warfarin, isoniazid, methotrexate)
- ✓ increase excretion (e.g., gentamicin, loop diuretics)

آزمایشات مورد نیاز:

- a. Standard blood measures of organ function
- b. Electrolyte (calcium, magnesium, phosphorus, potassium)
- c. Blood pH (in ICU patients on mechanical ventilation)
- d. Blood triglyceride (in patients receiving intravenous lipid)
- E. Serum pre albumin (in stable outpatients)

TABLE 63-2

CLINICAL MANIFESTATIONS OF SPECIFIC NUTRIENT DEFICIENCIES

SIGN OR SYMPTOM OF NUTRIENT DEPLETION*	SPECIFIC NUTRIENTS DEPLETED
Muscle and fat wasting, weakness	Calories, protein, combined calories + protein
Anorexia	Calories, protein
Glossitis (discolored, smooth, painful tongue)	Folate, vitamin B ₁₂ , niacin, riboflavin, thiamine, iron
Cheliosis, angular stomatitis	Riboflavin, niacin, folate, vitamin B ₁₂
Symmetrical motor/sensory dysfunction, ataxia, nystagmus, heart failure, mental status changes or confusion	Thiamine (beriberi)
Peripheral edema	Thiamine (heart failure), protein (low oncotic pressure)
Loss of vibratory or position sense, fatigue	Vitamin B ₁₂
Dermatitis (sun-exposed skin), diarrhea, dementia	Niacin (pellagra)
Bleeding gums, petechiae, ecchymosis	Vitamins C and K
Poor wound healing	Calories, protein, calories + protein, vitamin C, vitamin A, zinc, others
Bone pain	Vitamin D (osteomalacia)
Follicular hyperkeratosis, night blindness, Bitot's spots	Vitamin A
Flaky, whitish dermatitis	Essential fatty acid (linoleic, α -linolenic)
Hair sparse or easily pluckable	Zinc, protein
Pale skin, nail spooning (koilonychia)	Iron
Loss of taste; reddish dermatitis around nose, mouth, groin; hair loss	Zinc
Peripheral neuropathies, gait abnormalities, weakness, fatigue	Copper
Muscle pain, heart failure,	Selenium
Paresthesias, carpal pedal spasm	Calcium, magnesium, phosphorus, or potassium

E-TABLE 68-5 SOME COMMON METABOLIC COMPLICATIONS OF PARENTERAL NUTRITION

PN ORDER PROBLEM	METABOLIC OR CLINICAL CONSEQUENCE
Excess kcal, CHO, fat	Abnormal liver function tests
Excess kcal, CHO, fat	Hepatic steatosis
Excess CHO	Hypercapnia
Excess fluid, kcal, CHO, fat	Respiratory insufficiency
Excess amino acids	Azotemia
Excess sodium and fluid	Sodium and fluid retention
Excess CHO, inadequate insulin	Hyperglycemia-mediated immune cell dysfunction, infection
Inadequate or excessive electrolytes	Abnormal blood electrolyte levels
Excess fluid, kcal, sodium, CHO, inadequate electrolytes	Cardiac failure, arrhythmias
Excess CHO, inadequate electrolytes, thiamine	Refeeding syndrome

CHO, Carbohydrate; kcal, calories; PN, parenteral nutrition.

E-TABLE 68-6 ESTIMATION OF PROTEIN OR AMINO ACID REQUIREMENTS IN ADULT PATIENTS

CLINICAL CONDITION	PROTEIN OR AMINO ACID DOSE (g/kg/day)*
Well-nourished with acute illness	1.2-1.5
Malnourished and/or severe catabolic stress	1.5-1.8
Postoperative	1.2-1.5
Hepatic failure	0.6-1.2
Encephalopathy	0-0.6
Acute renal failure, not on renal replacement therapy	0.6-0.8
Renal failure, on renal replacement therapy	1.2-2.5

E-TABLE 68-4 COMPLETE ENTERAL NUTRIENT FORMULAS AND CLINICAL INDICATIONS

FORMULA TYPE AND CHARACTERISTICS*	CLINICAL INDICATION
Intact protein, complex [†]	Normal intestinal function
Hydrolyzed protein/peptides, semi-elemental [†]	Gut mucosal disease, injury
High calories, lower protein, lower electrolytes [‡]	Renal failure
High calories, complex [§]	Fluid restriction (e.g., cardiac failure)
"Immune-modulating" enriched in arginine, glutamine, nucleotides, omega-3 fatty acids, and/or antioxidants ^{,§}	Postoperative, immunosuppressed, severe stress, injury, gut mucosal disease
EPA, γ -linolenic acid, and antioxidants [¶]	ARDS

ARDS, Acute respiratory distress syndrome; EPA, eicosapentanoic acid; MCT, medium-chain triglycerides.

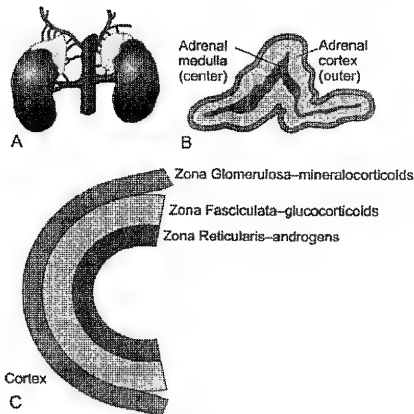
*All formulations are lactose and gluten free, are relatively low in sodium, and provide adequate vitamins and minerals with daily volumes of 1-1.5 L.

[†]Least expensive; protein sources are intact casein, whey, and/or soy; fat sources are corn, safflower, or soy oils and MCT; carbohydrate sources are maltodextrin, corn syrup, hydrolyzed corn starch, sucrose; caloric density varies from 1 to 2.0 kcal/mL (primarily by increasing fat content); may feature high-protein composition and soluble fiber or prebiotics; osmolality 350-550 mOsm/kg.[‡]Protein sources are hydrolyzed casein, soy, and/or whey; may feature more MCT, hydrolyzed corn starch, and sucrose for enhanced digestion and absorption; caloric density is 1 to 1.5 kcal/mL.[§]Calorically dense (2.0 kcal/mL); low to moderate protein; low potassium, magnesium, phosphorus, and vitamin A content; higher calcium content.^{||}Use in septic or hemodynamically compromised patients is currently controversial.[¶]Glutamine is supplied as L-glutamine or glutamine peptides; several randomized, controlled clinical trials show conflicting results regarding decrease in infections with enteral glutamine supplementation; some formulas combine glutamine and other supplements (e.g., enriched in antioxidants, omega-3 fatty acids).

*Several, but not all, randomized, controlled clinical trials show clinical efficacy with this formulation in patients who require mechanical ventilation due to ARDS; formula is not enriched in arginine, glutamine, or nucleotides.

بیماریهای آدرنال

کورتکس آدرنال ۳ ناحیه دارد:



۱- ناحیه **گلوومرولوزا** (تولید **آلدوسترون**) که خارجی ترین لایه است

۲- ناحیه **فاسیکولاتا** (تولید **کورتیزول**) که ناحیه میانی است

۳- ناحیه **رتیکولاریس** (تولید **آندروژن** ها) که لایه داخلی است.

✓ در ناحیه **مدولا** در پاسخ به تحریک سمپاتیک تولید **اپی نفرین و نوراپی نفرین** انجام می گیرد.

✓ مولکول **کلسترول** پیش ساز هورمونهای استروئیدی است.

✓ کورتیزول بر قسمت های مختلف بدن تاثیر گذار است

TABLE 66-1 ACTIONS OF GLUCOCORTICOIDS

METABOLIC HOMEOSTASIS

Regulate blood glucose level (permissive effects on gluconeogenesis)
Increase glycogen synthesis
Raise insulin levels (permissive effects on lipolytic hormones)
Increase catabolism, decrease anabolism (except fat), inhibit growth hormone axis
Inhibit reproductive axis
Stimulate mineralocorticoid receptor by cortisol

CONNECTIVE TISSUES

Cause loss of collagen and connective tissue

CALCIUM HOMEOSTASIS

Stimulate osteoclasts, inhibit osteoblasts
Reduce intestinal calcium absorption, stimulate parathyroid hormone release, increase urinary calcium excretion, decrease reabsorption of phosphate

CARDIOVASCULAR FUNCTION

Increase cardiac output
Increase vascular tone (permissive effects on pressor hormones)
Increase sodium retention

BEHAVIOR AND COGNITIVE FUNCTION

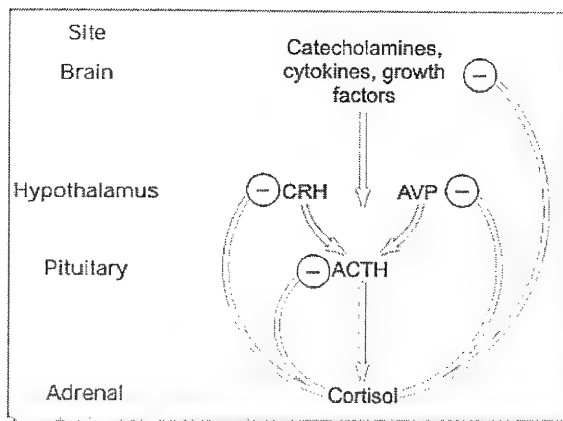
Daytime fatigue
Nocturnal hyperarousal
Decreased short-term memory
Decreased cognition

EUPHORIA OR DEPRESSION

IMMUNE SYSTEM

Increase intravascular leukocyte concentration
Decrease migration of inflammatory cells to sites of injury
Suppress immune system (thymolysis; suppression of cytokines, prostanoids, kinins, serotonin, histamine, collagenase, and plasminogen activator)

- ✓ هورمون ACTH هیپوفیز سبب افزایش تولید کورتیزول است
- ✓ هورمون CRH (باعث افزایش ACTH) و هورمون AVP (باعث کاهش ACTH) میشه
- ✓ افزایش کورتیزول با فیدبک منفی تولید CRH و ACTH را کاهش می دهد به مجموع این وقایع محور آدرنال-هیپوفیز-هیپوتالاموس گفته می شود



- ✓ در پاسخ به کاهش حجم و افت فشار خون کلیوی تولید رنین زیاد می شود **رنین** سبب تبدیل آنژیوتانسین (در کبد تولید می شود) به **آنژیوتانسین ۱** می شود.
 - ✓ آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE) که در **ریه** و برخی بافت های دیگر تولید می شود آنژیوتانسین ۱ را تبدیل به **آنژیوتانسین ۲** می کند.
 - ✓ آنژیوتانسین ۲ منقبض کننده قوی عروق است (**↑ فشار خون**) و تولید آلدوسترون را زیاد می کند
- (مهمترین عامل تنظیم کننده آلدوسترون است)**
- برخی عوامل دیگر که روی تولید آلدوسترون اثر می گذارند:

- ۱- **سطح پتاسیم سرم** (هر چه بالاتر باشد تولید آلدوسترون بیشتر می شود)
 - ۲- **حجم پلاسما** (هر چه کمتر شود تولید آلدوسترون بیشتر می شود)
 - ۳- **سطح ACTH** (هر چه بالاتر باشد تولید آلدوسترون بالاتر است) و همین باعث می شود صبح ها که ACTH بالاتر است (سطح آلدوسترون نیز در بالاترین مقدار روز است)
- ✓ آلدوسترون روی رسپتور مینرالوکورتیکوئید اثر می کند.
 - ✓ **کورتیزول** روی **رسپتور گورتیکواستروئید + رسپتور مینرالوکورتیکوئید** اثر می گذارد!
 - ✓ اما در حالت عادی در محل رسپتور مینرالوکورتیکوئیدها یک آنزیمی بنام 11-B-HSD نوع ۲ داریم که کورتیزول را تجزیه می کند و نمی گذارد اثر کند.

کار آلدوسترون چیست؟

✓ در کلیه ها سبب بازجذب Na و دفع K و H است
 ✓ افزایش سدیم و کاهش پتاسیم سبب کاهش تولید رنین و آلدوسترون می شوند.
 آندروژن های اصلی که در آدرنال تولید می شوند شامل **DHEA** و **نوع سولفات** از **همین مولکول و آندروستندیون** هستند که در محیط تبدیل به تسترون و دهیدروتسترون می شوند و اغلب اثرات آندروژنی از لحاظ بالینی بخاطر این هاست.

✓ افزایش ACTH باعث افزایش آندروژن ها هم می شود.
 ✓ در مردان افزایش آندروژن های آدرنال معمولاً علائم کلینیکی ایجاد نمی کند ولی در خانم ها **آکنه + هیرسوتیسم + Virilization** ایجاد می کند.
 ✓ چون در گنادها (تخمندان- بیضه) تولید استروژن و آندروژن ها انجام می گردد و نیز در گانگلیون های سمپاتیک تولید نوراپی نفرین انجام می شود **اگر به هر دلیلی غدد آدرنال دچار کاهش تولید آندروژن یا کاهش تولید کاتکول آمین شوند از لحاظ بالینی علامت دار نمی شوند.**
نارسایی آدرنال:

✓ کمبود هورمون های آدرنال ممکن است اولیه یا ثانویه به اختلالات هیپوفیز باشد
 ✓ در کشورهای توسعه یافته شایع ترین علت نارسایی اولیه آدرنال بیماری **آدیسون** است
 ۱- (تخریب اتوایمیون آدرنال) که هم تولید کورتیزول و هم تولید آلدوسترون کاهش می یابد و اگر درمان نشود کشنده است.
 ۲- البته در برخی موارد ممکن است فقط تولید کورتیزول یا فقط آلدوسترون کاهش یابد که از لحاظ بالینی علائم خفیف تر است و فقط در برخی بیماران نیاز به درمان دارد.
 ۳- معمولاً عملکرد مدولای آدرنال تحت تاثیر قرار نمی گیرد.
 ۴- در ۷۰٪ مواد آدیسون، و اتوآنتی بادی علیه آدرنال وجود دارد.
 □ در کل دنیا شایع ترین علت نارسایی آدرنال **TB** است کلسیفیکاسیون آدرنال در TB دیده می شود.

APS نوع ۱:

✓ **هیپوپاراتیروئیدی + نارسایی آدرنال + کاندیدیاز مخاطی پوستی**
 ✓ اغلب از کودکی علامت دار می شوند
 ✓ علائم کمتر شایع مثل هیپوتیروئیدی + هیپوگنادیسم + سو جذب گوارشی (سلیاک) + دیابت نوع ۱ + آلپسی آره آتا یا آلپسی توتال + آنمی پریشیز + ویتلیگو + هیپاتیک اتوایمیون مزمن + هیپوپلازی دندان و ناخن هیپوفیزیت اتوایمیون + **Asplenism** + سنگ صفراوی!

APS نوع ۲ (سندرم اشمیت):

- ✓ **نارسایی آدرنال + اتوایمیون تیروئید مثل هاشمیتو یا گرویز + دیابت نوع ۱**
- ✓ برخی بیماری ها کمتر شایع نظیر میاستنی گراویس + سیروز صفراوی اولیه + شوگر + لوپوس + پارکینسون در این بیماران دیده می شود
- ✓ شیوع آن در بالغین بیشتر است.

علائم نارسایی آدرنال:

- ✓ بی اشتهایی + کاهش وزن + خستگی + استفراغ گهگاهی اسهال و تمایل به مصرف نمک + درد عضلانی و مفصلی + گیجی و سیاهی رفتن چشم ها به صورت ارتوستاتیک.
- ✓ **تیرگی پوست** ابتدا در مناطق اکستنسور - پالمار و مخاط دهان دیده می شود و فقط در شرایطی که تولید **ACTH بالا** است دیده می شود.

علائم آزمایشگاهی در نارسایی آدرنال:

- ✓ هیپوناترمی + هیپرکالمی + اسیدوز متابولیک خفیف + ازوتمی + هیپرکلسمی + آنمی + لنفوسیتوز + اتوزینوفیلی + هیپوگلیسمی
- نارسایی حاد آدرنال اورژانس داخلی است و نباید درمان به تاخیر افتد و بلافاصله باید نمونه جهت کورتیزول - ACTH - آلدوسترون و رنین ارسال گردد و درمان با هیدروکورتیزون 100mg وریدی + نرمال سالین شروع شود.**

□ اگر هنگام افت BP و بدحالی سطح کورتیزول $> 10 \mu\text{g/dl}$ باشد یا بدنال تزریق 0.25mg آمپول ACTH میزان تغییرات کورتیزول کمتر از $9 \mu\text{g/dl}$ باشد یعنی نارسایی حاد آدرنال دارد.

□ در بیماران بدحال معمولاً سطح آلبومین و Cortisol Binding globulin (CBG) پایین است و این یعنی **توتال کورتیزول پایین** است نه فرم آزاد بنابراین با این آزمایشات نمی توانیم نارسایی آدرنال را بررسی کنیم .

□ در مواردی که علائم بیمار مزمن است و شک به **نارسایی مزمن آدرنال** داریم باید کورتیزول ساعت ۸ صبح را اندازه بگیریم یا تست تزریق ACTH و چک کورتیزول یک ساعت بعد انجام شود یا هر دو روش.

۱- به این صورت است که ACTH به میزان $0.25 \mu\text{g}$ تزریق می گردد

۲- کورتیزول در دقیقه های ۰ و ۳۰ و ۶۰ چک می شود

۳- در تمام موارد باید سطح کورتیزول بالای ۲۰-۱۸ باشد.

اگر در ابتدای تست **کورتیزول > 5 باشد** و پس از تزریق ACTH نیز سطح **کورتیزول > 18 باشد** مطرح کننده نارسایی آدرنال است و **درمان لازم است**.

□ کورتیزول ساعت ۸ صبح باید بالای ۱۸ باشد اگر کمتر باشد احتمال نارسایی آدرنال وجود دارد
مخصوصاً اگر با انجام تست ACTH میزان کورتیزول بین ۱۰-۱۸ باشد یعنی **رئز و کورتیزول (ذخیره) کم است** و این فرد ممکن است در حالت عادی علامت نداشته باشد ولی به محض بیماری (مثلاً تب) علائم نارسایی آدرنال را بروز می دهد

✓ به محض تشخیص نارسایی آدرنال باید اولیه یا ثانویه را مشخص کنیم.

✓ در **نوع ثانویه** بعلت کاهش ACTH این حالت رخ می دهد:

۱- بنابراین **تیرگی پوست ندارد**

۲- چون **آلدوسترون نرمال است** این افراد **هیپرکالمی و اسیدوز متابولیک ندارند** تمایل به

مصرف نمک ندارند ولی **هیپوناترمی ممکن است دیده شود**.

۳- علائم درگیری سایر محورها مثل هیپوتیروئیدی، کاهش هورمون رشد، هیپوگنادیسم ثانویه معمولاً دیده می شود.

از لحاظ آزمایشگاهی برای تعیین نوع اولیه یا ثانویه **باید ACTH صبح + چک آلدوسترون و فعالیت رنین (پس از ۲ ساعت ایستادن) بررسی شود**.

✓ ACTH نرمال (۵-۳۰) است و **اگر بالای ۲۰ باشد یعنی نارسایی اولیه مطرح است**.

✓ اگر پس از ۲ ساعت ایستادن میزان **فعالیت رنین PRA < 3ng/ml/h باشد** و همزمان **آلدوسترون**

نیز پایین باشد یعنی نارسایی اولیه مطرح است.

✓ ولی اگر **PRA > 3 باشد** احتمال نارسایی ثانویه مطرح است.

یکی از علل شایع نارسایی ثانویه آدرنال مصرف مداوم کورتون است که محور آدرنال را سرکوب می کند و در این موارد ممکن است یک سال طول بکشد تا محور دوباره نرمال شود.

❖ بدنبال بهبود اولیه آدیسون تا پایان عمر باید **کورتون + فلودروکورتیزون** مصرف کنند

❖ باید به این علائم دقت کنیم **آرتراژی-میالژی-درد شکم و اسهال** یعنی دوز کورتون را زیاد کنیم.

باید کورتون را در کمترین دوزی که بیمار علامت دار نباشد مصرف کند.

دوز اولیه شامل هیدروکورتیزون 15-20mg صبح و 5mg عصر است که معادل دوز فیزیولوژیک بدن است.

دوز اولیه فلودروکورتیزون 100mg روزانه است که در چند دوز استفاده می شود و برای ادجست کردن

(تنظیم) **باید تست PRA بدنبال ایستادن بین 1-3 باشد**.

- ✓ در زمان **استرس مینور** مثل **تب- تبوع و استفراغ** باید موقتاً دوز **کورتون ۲ برابر** شود
 - ✓ در زمانی که استرس مازور مطرح است مثلاً **ماژورتروما و جراحی با بیهوشی عمومی** باید هیدروکورتیزون وریدی 300-150mg روزانه داده شود.
- هیپورینیخیک- هیپوآلدوسترونیسم:**

- ✓ اگر به دنبال مشکل کلیوی یا مصرف دارو تولید رنین کاهش یابد در نتیجه میزان آنژیوتانسین و آلدوسترون هم کاهش می‌یابد

۱- هیپوکالمی + اسیدوز متابولیک + هیپوولمی + سدیم معمولاً نرمال

۲- سطح Ald پایین + فعالیت رنین PRA پایین است.

شایع‌ترین علل این حالت: **دیابت- بیماری توبولو اینترستیشیال مزمن**

- در این بیماران به طور کلی محرک‌هایی مثل کاهش حجم- هیپوکالمی- ایستادن طولانی نمی‌تواند باعث افزایش رنین شود (چون محل تولید آن آسیب دیده است)

❖ داروهایی مثل **NSAID- بتابلوک- ACEI** باعث هیپوآلدوسترونیسم می‌شوند.

- ❖ برای درمان علائم هیپوآلدوسترونیسم از تجویز **نمک خوراکی + فلودروکورتیزون و میدودرین** استفاده می‌کنیم (افت فشار اورتوستاتیک دارند)

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH):

- ✓ بیماری‌های اتوزوم مغلوب که سبب کاهش کورتیزول یا آلدوسترون می‌شوند و سطح ACTH به طور جبرانی بالاست.
- ✓ ۵ گروه اصلی از این بیماری‌ها وجود دارد و علائم آن‌ها بستگی به این دارد که کدام آنزیم کم یا زیاد شده است.

شایع‌ترین نوع CAH کدام است؟ **نقص در ۲۱- هیدروکسیلاز (CYP₂₁)**

- ✓ در این بیماری سطح کورتیزول و آلدوسترون **پایین** است
 - ✓ سطح پروژسترون و ۱۷- هیدروکسی پروژسترون **بالا** می‌رود
 - ✓ سطح DHEA و آندروستندیون **بالا** است بنابراین علائم ناشی از بالا بودن تسترون نیز دارند.
- ۲ سناریوی بالینی داریم:

۱- فرم کلاسیک بیماری نقص ۲۱ هیدروکسیلاز:

- ✓ در بدو تولد یا کودکی تشخیص داده می‌شود
- ✓ دوسوم موارد کمبود آلدوسترون واضح هم دارند ولی یک سوم فقط کمبود کورتیزول دارند
- ✓ هم کمبود آلدوسترون و هم افزایش پروژسترون و ۱۷ هیدروکسی پروژسترون می‌توانند باعث افزایش دفع املاح در ادرار شوند.

۲- فرم Late-onset بیماری:

- ✓ بعد از بلوغ رخ می‌دهد.
- ✓ شایع‌ترین فرم اتوزوم مغلوب کمبود آنزیمی در بالغین است.
- ✓ در یهودیان نژاد اشکنازی بیشتر است.
- ✓ میزان کمبود آنزیم خفیف تر از فرم کودکی است.
- ✓ علائم بصورت **آگنه- هیرسوتیسم- آمنوره یا اولیگومنوره** از همان زمان بلوغ است.

شایع‌ترین تست تشخیصی اولیه:

- ✓ اندازه گیری **۱۷-هیدروکسی پروژسترون** است که اگر 200ng/dl باشد تائید می‌شود.
- ✓ در مواردیکه Late-onset است باید ابتدا ACTH تزریق کنیم (0.25mg) و 30 دقیقه بعد سطح ۱۷-هیدروکسی پروژسترون > 1500 تائید کننده است.

درمان نوع کلاسیک:

- ✓ هیدروکورتیزون + فلودروکورتیزون در تمام بیماران داده می‌شود
- ✓ برای کاهش علائم ویلیزاسیون از **آنتی آندروژن ها (فلوتامید) و مهار کننده آروماتاز (testolactone)** استفاده می‌شود.

درمان نوع Late-onset: قرص **دگزامتازون** 0.5mg روزانه یا **اسپیرینولاکتون** یا **فلوتامید** فلودروکورتیزون نیاز نیست.

کمبود B-11 هیدروکسیلاز (CYP11B1):

- ✓ این بیماران دچار **HTN + هیپوکالمی + افزایش پیش سازهای آلدوسترون** هستند
 - ✓ شبیه آلدوسترون عمل می‌کنند.
 - ✓ علائم ویلیزاسیون نیز دارند
 - ✓ همچنین نوع Late-onset هم دارد که اغلب فقط علائم افزایش آندروژن را دارند.
- تشخیص:** چک **11- دنوکسی کورتیزول** که بالا است و بدنبال تجویز ACTH نیز سطح آن بالا است.

سندرم کوشینگ

- ✓ علل فیزیولوژیک و پاتولوژیک زیادی برای افزایش هورمون‌های کورتکس آدرنال وجود دارد.
- ✓ سندرم کوشینگ به مجموعه علائمی گفته می‌شود که در اثر افزایش کورتیزول ایجاد می‌شود که ممکن است وابسته به ACTH باشد (۸۵٪ موارد هیپوفیز یا اکتوپیک) یا غیر وابسته ACTH.
- ✓ در مواردیکه **وابسته به ACTH** است (۹۰٪ تومور هیپوفیز مطرح است که به آن بیماری کوشینگ گفته می‌شود و ۱۰٪ تومورهای اکتوپیک که ACTH ترشح می‌کنند).

❖ شایع‌ترین علت اکتوپیک ACTH چیست؟ تومور Small cell ریه

۱. این افراد سن بالاتر + سابقه مصرف سیگار دارند
۲. علائم ریوی زودتر از علائم کوشینگ ایجاد می‌شود
۳. پس از تومور Small cell ، سایر تومورهای کارسینوئید داخل قفسه سینه نیز می‌توانند ACTH تولید کنند (سایر تومورهای ریه و تیموس).

STATES OF GLUCOCORTICOID EXCESS**Physiologic States**

Stress
Strenuous exercise
Last trimester of pregnancy

Pathologic States

Psychiatric conditions (pseudo-Cushing's disorders)

Depression
Alcoholism
Anorexia nervosa
Panic disorders
Alcohol and drug withdrawal
ACTH-dependent states

Pituitary adenoma (Cushing's disease)

Ectopic ACTH syndrome
Bronchial carcinoid
Thymic carcinoid
Islet cell tumor
Small cell lung carcinoma
Ectopic CRH secretion

ACTH-independent states

Adrenal adenoma
Adrenal carcinoma
Micronodular adrenal disease

Exogenous Sources

Glucocorticoid intake
ACTH intake

❖ علل غیر وابسته به ACTH یعنی یک تومور فقط کورتیزول

تولید می‌کند و سطح ACTH به صورت جبرانی پایین می‌آید و تومور آدرنال (کارسینوم) یا بیماری میکرو یا ماکرو ندولار آدرنال.

❖ شروع کوشینگ غیر مرتبط با کنسر ها در خانم ها ۴ برابر است.**علائم:**

- ✓ چاقی تنه ای دارند ولی اندام ها لاغر می‌شوند.
- ✓ حالت moon face و Buffalo hump در چاقی معمولی هم دیده می‌شود ولی تجمع چربی **سوپراکلاویکولار و پلتوره صورت** در کوشینگ بیشتر است.
- ✓ اختلال خواب/ بی خوابی شایع است
- ✓ اختلال قاعدگی نیز شایع است.
- ✓ استریا ها قرمز تیره یا بنفش هستند و **پهنای 1cm به بالا** دارند.
- ✓ نازک شدن پوست در پشت دست و بازو ها **اختصاصی** است (مخصوصا جوانان).

TABLE 64-4 SIGNS, SYMPTOMS, AND LABORATORY ABNORMALITIES OF HYPERCORTISOLISM

FEATURE	PERCENTAGE OF PATIENTS
Fat redistribution (dorsocervical and supraclavicular fat pads, temporal wasting, centripetal obesity, weight gain)	95
Menstrual irregularities	80 (of affected women)
Thin skin and plethora	80
Moon facies	75
Increased appetite	75
Sleep disturbances	75
Nocturnal hyperarousal	75
Hypertension	75
Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia	70
Altered mentation (poor concentration, decreased memory, euphoria)	70
Diabetes mellitus and glucose intolerance	65
Striae	65
Hirsutism	65 (of affected women)
Proximal muscle weakness	60
Psychological disturbances (emotional lability, depression, mania, psychosis)	50
Decreased libido and erectile dysfunction	50 (of affected men)
Acne	45
Osteoporosis and pathologic fractures	40
Easy bruisability	40
Poor wound healing	40
Virilization	20 (of affected women)
Edema	20
Increased infections	10
Cataracts	5

آزمایشات کوشینگ:

AIK ↑ - گرانولوسیت ↑ - پلاکت ↑ -
 کلسترول ↑ - TG ↑ - قند ↑
 مواردی مثل هیپوکالسی + آکالوز معمولا در کوشینگ اکتوپیک دیده می شود.

تشخیص:

اگر علائم کوشینگ دارد باید تست غربالگری انجام شود:

- ۱- جمع آوری **کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته** که بسیار حساس است و باید $< 50 \mu\text{g}$ باشد.
- ۲- تست **دگزامتازون شبانه over night** که یک میلی گرم دگزامتازون ساعت ۱۱ شب می دهیم و ساعت ۸ صبح روز بعد باید **کورتیزول** چک کنیم **اگر سطح آن $< 1/8 \mu\text{g/dl}$ باشد مثبت است.**
- ۳- بررسی کورتیزول سرم یا بزاق در نیمه شب که چک آن سخت است و اگر کورتیزول سرم نیمه شب بیش از ۵۰٪ سطح کورتیزول صبحگاهی باشد مثبت در نظر می گیریم.

البته بررسی **کورتیزول بزاق نیمه شب حساسیت و اختصاصیت بالاتری دارد.**

زمانی غربالگری اولیه را مثبت در نظر می گیریم که

- ۱- چند نوبت جمع آوری کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته مثبت باشد (معمولا ۳ نوبت)

۲- دو یا سه تست مختلف انجام دهیم و همگی مثبت باشند.

۳- تست کورتیزول بزاق حداقل ۲ نوبت انجام شود و مثبت باشد.

پس از تایید غربالگری باید ACTH چک کنیم:

۱- اگر پایین باشد باید در آدرنال دنبال تومور باشیم (CT یا MRI)

۲- اگر نرمال یا بالا باشد باید به دنبال تومور در هیپوفیز یا تومورهای اکتوپیک باشیم که MRI هیپوفیز

و تست دگزامتازون High dose و نمونه گیری از سینوس پتروزال تحتانی قدم های بعدی برای

تعیین علت هستند.

۲ روش شایع تجویز دگزامتازون برای تعیین اینکه کوشینگ اکتوپیک است یا تومور هیپوفیز:

۱- **تست لیدل:** دگزامتازون 0/5mg هر ۶ ساعت به مدت ۴۸ ساعت (Low dose) و سپس

دگزامتازون 2mg هر ۶ ساعت به مدت ۴۸ ساعت (High dose) داده می شود و بلافاصله ادرار

۲۴ ساعته جمع آوری می گردد و اگر سطح **کورتیزول ادرار > 50 باشد** یعنی **تومور هیپوفیز** مطرح

است و **بالاتر از ۵۰ باشد یعنی کوشینگ اکتوپیک** است. این تست ممکن است با خطا همراه باشد

و لازم است با تست های دیگر تأیید شود و بعد اقدام به جراحی کنیم.

۲- **تست Overnight High dose دگزامتازون:** در این حالت ابتدا کورتیزول ساعت ۸ صبح را

اندازه می گیریم Basal و سپس شب ساعت ۱۱ به بیمار 8mg دگزامتازون می دهیم و فردا صبح

مجدداً کورتیزول چک می کنیم اگر **تومور هیپوفیز** مطرح باشد باید میزان کورتیزول جدید **به کمتر**

از 50% از کورتیزول Basal رسیده باشد. در غیراینصورت تومور اکتوپیک مطرح است.

✓ **تست CRH** برای افتراق سندرم کوشینگ مفید است ولی همه جا در دسترس نیست

✓ نمونه گیری از سینوس پتروزال تحتانی IPSS جهت افتراق تومور هیپوفیزی از تومور اکتوپیک

کوشینگ مناسب است:

۱. در این روش از هر دو طرف سینوس وریدی پتروزال تحتانی نمونه گرفته می شود برای

چک ACTH و همزمان از خون محیطی نیز نمونه گرفته می شود

۲. این نمونه گیری قبل و بعد از تزریق CRH انجام می شود.

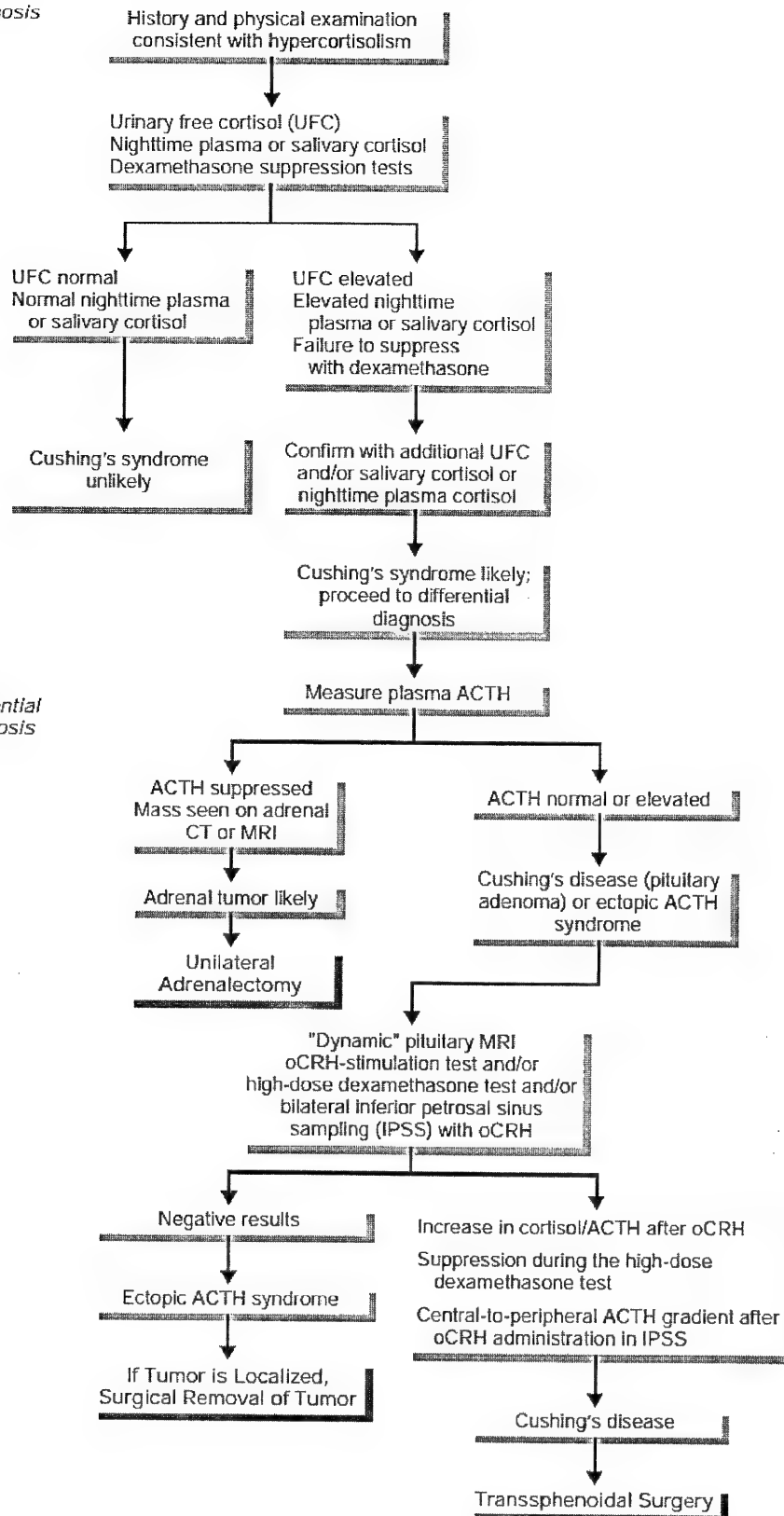
۳. در مرحله اول **قبل از تجویز CRH** اگر بین نمونه محیطی و IPSS **اختلاف واضح داشته**

باشد یعنی **تومور هیپوفیز** مطرح است (**بیش از ۱/۶**)

۴. در مرحله دوم **پس از تزریق CRH** اگر اختلاف بین خون محیطی و IPSS **بیش از ۳/۲**

باشد مطرح کننده تومور هیپوفیز است.

Diagnosis



Differential diagnosis

✓ روش انتخابی برای بررسی تومور هیپوفیز MRI با گادولینوم است.

□ درمان:

۱. خط اول جراحی است و در برخی موارد رادیوتراپی می‌کنیم.
۲. اگر بعد از جراحی هیپوفیز همچنان سطح کورتیزول بالا باشد آدرنالکتومی دو طرف توصیه می‌گردد.

□ درمان تومور اکتوپیک کوشینگ:

۱. خط اول جراحی است و اگر در آدرنال باشد آدرنالکتومی یک طرفه می‌کنیم.
۲. به طور کلی ۲۰٪ سوروایول یک ساله دارند.
۳. جهت آمادگی قبل عمل و نیز در کسانی که در حال دریافت رادیوتراپی هستند باید همزمان دارو هم بدهیم یا کسانی که اصلاً کاندید جراحی نباشند:

✧ کتوکوناژول- میتوتان- متی راپون- mifepristone

اگر تومور هیپوفیز مطرح باشد تجویز Pasireotide سبب کاهش سائز تومور می‌شود.

افزایش میز الوکورتیکوئید اولیه:

علل آن در جدول گفته شده مثل آدنوم مترشح آلدوسترون (شایع‌ترین علت) علل ثانویه مربوط به فعال شدن سیستم رنین- آنژیوتانسین هستند.

STATES OF MINERALOCORTICOID EXCESS

Primary Aldosteronism

Aldosterone-secreting adenoma
Bilateral adrenal hyperplasia
Aldosterone-secreting carcinoma
Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism

Adrenal Enzyme Deficiencies

11 β -Hydroxylase deficiency
17 α -Hydroxylase deficiency
11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type II deficiency

Exogenous Mineralocorticoids

Licorice
Carbenoxolone
Fludrocortisone

Secondary Hyperaldosteronism

Associated with hypertension
Accelerated hypertension
Renovascular hypertension
Estrogen administration
Renin-secreting tumors

Without hypertension

Barter's syndrome
Sodium-wasting nephropathy
Renal tubular acidosis
Diuretic and laxative abuse
Edematous states (cirrhosis, nephrosis, congestive heart failure)

آلدوسترون‌نسیسم اولیه

هنگام بررسی HTN + هیپوکالمی معمولاً تشخیص داده می‌شود.
در سن ۳۰-۵۰ سال شایع است و زنان ۲ برابر مردان درگیر هستند.

علائم:

HTN - هیپوکالمی - آلكالوز متابولیک

خستگی - ضعف عضلانی - ناکچوری - سردرد

پلی اوری - پلی دیپسی

پارستری - تتانی - فلج متناوب

تست شوستوک یا تروسو ممکن است به علت آلكالوز متابولیک مثبت شود.

تشخیص و درمان:

✓ **قدم اول** باید هیپوکالمی + HTN ثابت شود و برای این کار باید **دیورتیک ها قطع شوند** و مدتی رژیم خوش نمک داشته باشد و بعد پتاسیم چک شود.

✓ قدم بعدی چک سطح آلدوسترون و فعالیت رنین PRA است

✓ اگر $PRA < 20$ و آلدوسترون < 15 باشد مثبت در نظر می گیریم و حالا باید **تست تأییدی** انجام شود

(مصرف نمک خوراکی - تزریق نرمال سالین - تجویز فلودروکورتیزون یا کاپتوپریل)

✓ اگر مثبت شدند قدم بعدی باید بین آدنوم مترشحه آلدوسترون و هیپرپلازی دوطرفه آدرنال افتراق دهیم (پس CT آدرنال می کنیم)

✓ اگر توده یک طرفه داشت عمل جراحی آدرنالکتومی یک طرفه می کنیم

✓ اگر **هیپرپلازی دوطرفه** مطرح باشد درمان **مدیکال** می کنیم (اپلرن - اسپیرونولاکتون)

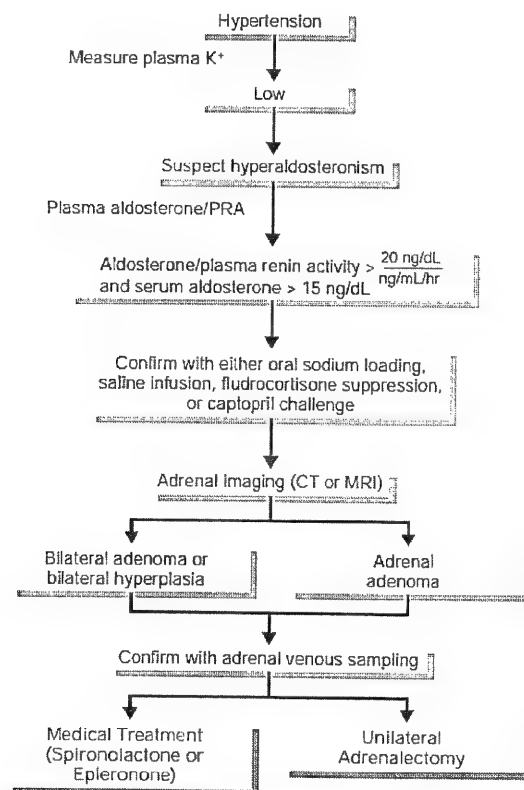
هیپر آلدوسترونیسم ثانویه + فشار خون بالا:

✓ در زمینه افزایش رنین آنژیوتانسین رخ می دهد مثل: تنگی شریان کلیوی - مصرف استروژن -

تومور مترشحه رنین

هیپر آلدوسترونیسم بدون HTN

✓ در سندرم بارتر - نروپاتی از دست دهنده سدیم - RTA - سومصرف دیورتیک ها و مسهل



پرکاری مدولای آدرنال:

- ✓ نور اپی نفرین شایعترین هورمون است که آدرنال تولید می‌کند و اثرات آلفا آگونیست روی عروق دارد (انقباض)
- ✓ اپی نفرین هم تولید می‌کند که عمدتاً روی گیرنده بتا اثر می‌کند و روی قلب اثرات اینوتروپ و کرونوتروپ دارد ولی روی عروق باعث گشادی می‌شود و همچنین در پاسخ به هیپوگلیسمی باعث افزایش قند خون می‌شود.
- ✓ نور اپی نفرین در قسمت های دیگر بدن مثل گانگلیون های سمپاتیک نیز تولید می‌شود ولی اپی نفرین تقریباً فقط در آدرنال تولید می‌شود.
- ✓ کم کاری مدولا علامت ایجاد نمی‌کند ولی پرکاری آن باعث **فئوکروموسیتوم** می‌شود.

فئوکروموسیتوما:

- ✓ بیش از ۹۰٪ در آدرنال رخ می‌دهد ولی ممکن است در گانگلیون های سمپاتیک نیز رخ بدهد (شایع ترین محل های اکتوپیک در **قفسه سینه و شکم** رخ می‌دهند)
- ✓ فئوکروم دو طرفه آدرنال فقط ۵٪ موارد است و فامیلی است.
- ✓ این تومور در MEN2A و MEN2B هم رخ می‌دهد.
- MEN2A (سندرم Sipple):** کارسینوم مدولاری تیروئید + هیپوپاراتیروئیدی و فئوکروموسیتوما
- MEN2B:** کارسینوم مدولاری تیروئید + نورومای مخاطی + ظاهر مارفانوئید فئوکروموسیتوما

- ✓ فئوکروم با بیماری های نوروفیبروماتوز- همانژیوبلاستومای مخچه و شبکه و بیماری فون هیل لیندو و توبروس اسکروز ارتباط دارد.

علائم:

- ✓ تقریباً تمام موارد تولید نوراپی نفرین بالا است و فشار خون حمله ای یا مداوم شایع ترین علامت است.
- ✓ **تریاد سردرد + تپش قلب + تعریق** به همراه رنگ پریدگی و اسهال، اضطراب، تهوع، خستگی، کاهش وزن، درد سینه و درد شکم دارند.
- ✓ مواردی که سبب تشدید علائم می‌شوند:

استرس عصبی- ورزش- بی هوشی- معاینه یا ضربه شکم- مصرف غذاهای حاوی تیرامین

- ✓ در معاینه ممکن است **افت فشار خون ارتوستاتیک** داشته باشند ولی فشار خون های متنوع شایع است و کارکترستیک است و معمولاً به داروهای فشار خون جواب نمی‌دهد.

تشخیص و درمان:

۱. بررسی کاتکول آمین ها و متانفرین **ادرار** به عنوان تست غربالگری هستند
۲. بررسی متانفرین آزاد و نورمتانفرین **سرم** بهترین آزمایشات برای تأیید یا رد این تشخیص هستند.
سطح **متانفرین سرم** $0/61$ و **نورمتانفرین** $0/31$ تشخیص را تأیید می کند.
۳. اگر علائم واضح است ولی سطح آزمایشات در این حد نباشد باید **تست مہاری کلونیدین** انجام شود (اگر سطح این آزمایشات تغییر نکند و یا بالاتر برود یعنی فنوکروم دارد)
۴. بعد از تشخیص هورمونی باید CT آدرنال انجام شود **اگر منفی بود** یعنی اکتوییک است و باید **اسکن MIBG** باید 131 شود یا **PET اسکن** یا **اسکن اکتروتاید** یا **MRI شکم** شود.

درمان:

- ✓ خط اول جراحی است
 - ✓ قبل از عمل باید آلفا بلوکر (فنوکسی بنزامین) یک تا ۲ هفته مصرف کند.
 - ✓ بتا بلوکرها کمی قبل یا حین جراحی استفاده می شود.
- 5-10% از فنوکرومها **بدخیم** هستند و شیمی درمانی یا 131 I- MIBG استفاده می گردد. ولی پروگنوز خوب نیست.
- برای کاهش اثرات کاتکول آمین ها می توان از **α - Methyl- p- tyrosine** استفاده کنیم.

توده اتفاقی آدرنال:

۱. برخی از این تومورها مقدار کمی کورتیزول تولید می کنند (کوشینگ ساب کلینیکال) باید بررسی شود آیا این توده فانکشنال است یا خیر؟
 ۱. چک ACTH صبحگاهی و تست دگزامتازون 1mg Over night باید انجام گردد.
 ۲. **اگر فشار خون دارند** باید **پتاسیم- آلدوسترون- PRA و متانفرین آزاد سرم یا ادرار** اندازه گیری شود.
- جراحی** در تمام مواردی که توده **هورمون تولید کند** یا 4cm باشد توصیه می گردد.
- در سایر موارد ($4 >$ سایز و بدون هورمون) **بررسی مجدد هورمونی و تصویربرداری** بعدا انجام شود.

کنسر آدرنال:

- ✓ خیلی نادر است
- ✓ در زنان ۲/۵ برابر بیشتر است
- ✓ سن شیوع ۴۰-۵۰ است.
- ۸۰٪ موارد تولید هورمون می‌کنند: در ۴۵٪ موارد فقط کورتیزول- در ۴۵٪ موارد کورتیزول + آندروژن
- در زمان تشخیص در ۷۵٪ موارد متاستاز داده شده است**
- توده اتفاقی آدرنال اگر بزرگ باشد تشخیص اول بدخیمی است (بالتر از ۴-۶ cm جراحی کنیم).
- ✓ اگر بیمار سابقه سرطان دیگری نداشته باشد توده آدرنال اگر سرطانی باشد در اغلب موارد از نوع آدرنوکورتیکال است (کورتوکس آدرنال) ولی اگر سابقه سرطان دیگری داشته باشد در ۷۵٪ موارد این توده **متاستاز** است.
- ✓ توده‌های آدرنوکورتیکال فقط جراحی می‌کنیم و به شیمی درمانی و رادیوتراپی مقاوم هستند
- ولی **مصرف mitotan سبب افزایش بقا شده است** ولی بطور کلی پروگنوز خوبی نیست و کمتر از ۲۰٪ تا ۵ سال بعد زنده هستند.

سندرم متابولیک

✓ سندرم متابولیک (سندرم X یا سندرم مقاومت به انسولین) مجموعه ای از اختلالات متابولیک است که منجر به افزایش ریسک بیماری های قلبی عروقی و دیابت می شود

✓ تظاهرات: **چاقی مرکزی ، HDL پایین ، هایپر تری گلیسریدمی ، هایپر گلیسمی و فشار خون**

✓ اندازه محیط داخل شکم (بافت **چربی احشایی**) قویترین ارتباط را با مقاومت به انسولین و ریسک دیابت و CVD دارد.

✓ در هر قطری از کمر، میزان تجمع چربی در بافت زیر جلدی در مقایسه با تجمع چربی داخل احشایی متفاوت است در نتیجه در جمعیت های مختلف با قطر کمر یکسان ، ریسک متفاوتی وجود دارد.

✓ شیوع سندرم متابولیک با **افزایش سن** ، افزایش می یابد.

✓ در **زنان شایعتر از مردان** است ، بیشترین شیوع به ترتیب در نژاد non-Hispanic caucasians و Hispanic و سیاه پوستان است.

✓ افزایش **دور کمر در زنان** بارزتر است.

✓ افزایش تری گلیسرید ، کاهش HDL و هایپرگلیسمی در مردان غالب است.

عوامل خطر :

۱. چاقی - اضافه وزن :

✓ اگر چه چاقی بسیار مهم است اما مقاومت به انسولین در افراد با وزن نرمال هم می تواند وجود داشته باشد . این فنوتیپ بخصوص در جمعیت هند، آسیای جنوب شرقی و مرکز آمریکا دیده می شود.

۲. سبک زندگی بی تحرک :

✓ خیلی از اجزای سندرم متابولیک با سبک زندگی بی تحرک در ارتباط هستند (**افزایش بافت چربی بخصوص مرکزی ، کاهش HDL ، افزایش TG و فشار خون و گلوکز**) .

۳. **ژنتیک** : هیچ ژن منفردی توجیه کننده علائم سندروم متابولیک نیست ، اگر چه تعدادی از ژنها در این رابطه شناسایی شده اند.

۴. افزایش سن :

✓ ۵۰٪ از جمعیت بالاتر از ۶۰ سال در آمریکا مبتلا به سندروم متابولیک هستند و در افراد بالای ۶۰ سال زنان بیشتر مبتلا هستند.

۵. **دیابت شیرین:**

✓ ۷۵٪ از مبتلایان به دیابت نوع دو یا IGT سندروم متابولیک دارند که در مقایسه با افراد دیابتی و یا IGT که سندروم متابولیک ندارند، شیوع CVD بالاتر است.

۶. **بیماری های قلبی عروقی :**

✓ ریسک مرگ ناشی از وقایع قلبی عروقی در بیماران سندرم متابولیک دو برابر بیشتر و ریسک سکته حاد قلبی یا سکته مغزی ۳ برابر افراد نرمال است.

لیپو دیستروفي :

✓ بطور کلی بیماری های لیپو دیستروفي با سندروم متابولیک همراهی دارند.
 ✓ partial lipodystrophy که ارثی است و نوع اکتسابی (وابسته به HIV و بیماران HIV که داروهای ضد رتروویرال دریافت می کنند) سبب مقاومت به انسولین شدید و خیلی از تظاهرات سندروم متابولیک می شوند.

اتیولوژی :

۱. **مقاومت به انسولین :**

✓ بیش ترین فرضیه مورد قبول برای توضیح پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک ، مقاومت به انسولین است.

✓ **اولین علامت افزایش قند و انسولین بعد غذا است که پس از آن افزایش قند ناشتا و هایپر انسولینی ناشتا رخ می دهد.**

✓ افزایش اسید چرب سبب افزایش تولید گلوکوز و تریگلیسرید و تجمع در کبد می شود.
 ✓ استرس اکسیداتیو تئوری دیگری است که پدیده Aging و افزایش ریسک سندروم متابولیک را توجیه می کند.

✓ امروزه میکروب های روده نقش به سزایی در ایجاد چاقی و سایر اختلالات متابولیک از جمله سندرم متابولیک دارند، اگرچه مکانیسم آن کاملاً مشخص نیست

۲. **افزایش دور کم**۳. **دیس لیپیدمی**

✓ هایپرتری گلیسریدمی یک مارکر عالی برای مقاومت به انسولین است.
 ✓ اختلال ماژور دیگر در این سندرم ، کاهش HDL است

✓ در تری گلیسرید ناشتای سرم بالاتر از 180 mg/dl ، ذرات LDL کوچکتر و متراکم تر می شود که **خاصیت آتروژنیک بیشتری دارند** و یک عامل مستقل برای وقایع ASCVD هستند.

✓ در افراد مبتلا به هایپر تری گلیسریدمی ، محتوای کلسترولی VLDL₁ و VLDL₂ و **LDL افزایش** می یابد

۴. عدم تحمل گلوکوز :

✓ تغییر در عملکرد انسولین سبب اختلال در برداشت و متابولیسم گلوکوز می شود.
✓ ترشح انسولین افزایش می یابد بنابر این فرد یوگلیسمیک می ماند اما نهایتاً این فرایند نا توان می شود و IGT شده و T₂DM ایجاد می شود.

۵. فشار خون :

✓ رابطه بین فشار خون و مقاومت به انسولین به خوبی اثبات شده است.
✓ هایپراوریسمی یکی دیگر از نتایج مقاومت به انسولین است.
✓ نه تنها اوریک اسید با فشار خون در ارتباط است بلکه **کاهش اوریک اسید سبب نرمال شدن فشار خون در نوجوانان مبتلا به فشار خون می شود**. مکانیسم آن احتمالاً اثرات منفی اوریک اسید بر تولید NO در ماکولادنسا در کلیه و تحریک سیستم رنین آنژیوتانسین آلدوسترون است.

۶. سایتوکین های پیش التهابی :

✓ افزایش IL 1/6/18 ، Resistin ، TNF- α ، CRP نشانگر افزایش توده چربی هستند
✓ **ادیپونکتین** : یک سایتوکین پیش التهابی است که بصورت اختصاصی از سلول های چربی آزاد می شود که **سبب افزایش حساسیت به انسولین و توقف پروسه التهابی** می شود و در کبد سبب مهار آنزیم های گلوکونئوزنیک و **کاهش میزان تولید گلوکوز** می شود. **کاهش سطح ادیپونکتین در سندرم متابولیک شایع است**.

علائم و نشانه ها :

✓ در معاینه اغلب دور کمر و فشار خون افزایش یافته هستند .
✓ بطور کمتر شایع ، لیپوآتروفی و آکانتوزیس نیگریکانس در معاینه یافت می شوند.

- ✓ ریسک بروز CVD در بیماران سندرم متابولیک که دیابت ندارند ۳-۱/۵ برابر است.
- ✓ دیابت و فشار خون برای بروز CVD نسبت به سایر ریسک فاکتور ها ، قوی تر هستند .
- ✓ اگرچه نارسایی احتقانی قلب و سندرم متابولیک می توانند همزمان رخ بدهند ، بصورت شایعتر ، **نارسایی احتقانی قلب ثانویه به ACSVD یا فشار خون ناشی از سندرم متابولیک است.**
- ✓ سندرم متابولیک با افزایش ریسک **سکته مغزی ، PVD و آنزایم** همراه است.
- ✓ سندرم متابولیک با افزایش در high sensitivity CRP (hsCRP) همراه است که ریسک نسبی همه علل مرگ و میر را افزایش می دهد .
- ✓ ریسک T₂DM در بیماران سندرم متابولیک ۳-۵ برابر است.

سایر شرایط مرتبط با سندرم متابولیک :

۱. افزایش در apoC-III و apoB
۲. افزایش اوریک اسید
۳. افزایش فاکتور های پروترومبوتیک
۴. ویسکوزیتی سرم بالا
۵. هموسیستئین بالا
۶. لکوسیتوز ، آلبومینوری ، NAFLD ، NASH ، PCOS و بیماری انسدادی خواب .

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD):

- ✓ شایعترین بیماری کبدی
- ✓ مکانیسم آن افزایش ورود اسید چرب آزاد به کبد ، افزایش تولید تری گلیسرید و تجمع در سلول کبدی با درجات مختلفی از التهاب و استرس اکسیداتیو است.
- ✓ حالت بدتر و جدی تر از NAFLD ، NASH است که با التهاب شدیدتر همراه است و پیش قدم سیروز است.

سندروم تخمدان پلی کستیک:

- ✓ pcos ۸۰-۵۰٪ با مقاومت به انسولین در ارتباط است
- ✓ زنان مبتلا به pcos نسبت به زنان غیر مبتلا ، ۲-۴ برابر بیش تر شانس بروز سندروم متابولیک دارند.

بیماری انسدادی خواب :

✓ OSA اغلب با چاقی ، فشار خون ، افزایش ساتوکین ها، اختلال تحمل گلوکوز و مقاومت به انسولین همراه است

✓ حتی در غیاب تجمع چربی و چاقی مقاومت به انسولین در گروه OSA شدید تر بوده است

✓ درمان با CAPAP سبب بهبود مقاومت به انسولین در OSA می شود.

تشخیص :

TABLE 401-1 NCEP-ATPIII* 2001 and Harmonizing Definition Criteria for the Metabolic Syndrome			
NCEP-ATPIII 2001		HARMONIZING DEFINITION*	
Three or more of the following:		Three of the following:	
• Central obesity: waist circumference ≥ 102 cm (M), ≥ 88 cm (F)		Waist circumference (cm)	
• Hypertriglyceridemia: triglyceride level ≥ 150 mg/dL or specific medication		Men	Women
• Low HDL* cholesterol: < 40 mg/dL and < 50 mg/dL for men and women, respectively, or specific medication		≥ 94	≥ 80
• Hypertension: blood pressure ≥ 130 mmHg systolic or ≥ 85 mmHg diastolic or specific medication		≥ 90	≥ 80
• Fasting plasma glucose level ≥ 100 mg/dL or specific medication or previously diagnosed type 2 diabetes		≥ 85	≥ 90
		Ethnicity	
		• Fasting triglyceride level > 150 mg/dL or specific medication	
		• HDL cholesterol level < 40 mg/dL and < 50 mg/dL for men and women, respectively, or specific medication	
		• Blood pressure > 130 mm systolic or > 85 mm diastolic or previous diagnosis or specific medication	
		• Fasting plasma glucose level ≥ 100 mg/dL (alternative indication: drug treatment of elevated glucose levels)	

*National Cholesterol Education Program and Adult Treatment Panel III. *In this analysis, the following thresholds for waist circumference were used: white men, ≥ 94 cm; African-American men, ≥ 94 cm; Mexican-American men, ≥ 90 cm; white women, ≥ 80 cm; African-American women, ≥ 80 cm; Mexican-American women, ≥ 80 cm. For participants whose designation was "other race—including multiracial," thresholds that were once based on Euroid cutoffs (≥ 94 cm for men and ≥ 80 cm for women) and on South Asian cutoffs (≥ 90 cm for men and ≥ 80 cm for women) were used. For participants who were considered "other Hispanic," the International Diabetes Federation thresholds for ethnic South and Central Americans were used. *High-density lipoprotein.

✓ تست های آزمایشگاهی : بررسی قند خون و لیپید ناشتا ضروری است برای بررسی سایر

بیومارکر های مقاومت به انسولین باید فرد به فرد تصمیم گیری شود. این تست ها شامل : apoB

، hsCRP ، فیبرینوژن ، اوریک اسید ، نسبت آلبومین به کراتینین ادراری و بررسی تست های

کبدی است.

✓ اگر علائم OSA وجود داشت بررسی باید صورت گیرد (تست خواب)

✓ اگر شواهد بالینی عدم تخمک گذاری و PCOS وجود داشت ، تستوسترون ، LH و FSH

باید اندازه گیری شود.

درمان :

1) **کاهش وزن** اولین برخورد با این بیماری است ، حداقل ۵٪ کاهش وزن و بیشتر ، سبب بهبود قابل توجه حساسیت به انسولین می شود.

(2) تغذیه

3) **فعالیت فیزیکی** اگرچه افزایش فعالیت سبب کاهش وزن متوسط می شود ، ۶۰-۹۰ دقیقه فعالیت روزانه لازم است تا به این هدف برسیم . انجام حداقل روزانه ۳۰ دقیقه فعالیت فیزیکی با شدت متوسط اثرات مثبتی بر روی سلامتی دارد.

داروهای کاهش وزن ۲ دسته کلی هستند : کاهش دهنده های اشتها و مهار کننده های جذب.

کاهش دهنده های اشتها که توسط FAD تأیید شده اند شامل :

۱. فنترمین (Phentermin) برای مدت کوتاه ، فقط ۳ ماه
۲. فنترمین + توپیرامات
۳. lorcaserin
۴. Bupropion+naltrexone
۵. لیرا گلویتاید با دوز بالا (3mg) ، بدون محدودیت زمان برای درمان چاقی تأیید شده اند.

✓ **فنترمین+توپیرامات تا ۸٪ کاهش وزن داره**

✓ **نالتروکسون + بوپروپیون سبب کاهش وزن بیش از ۱۰٪ در بیماران مبتلا به تشنج**

ممنوع است و بیمار را مستعد به تشنج می کند. این ترکیب سبب افزایش فشار خون

نیز می شود و در افرادی که فشار خون کنترل نشده دارند نباید تجویز گردد.

✓ **لیرا گلویتاید با دوز بالا سبب حدود ۶-۱۰٪ کاهش وزن**

✓ **Orlistat** ریسک بروز دیابت نوع دو را بیشتر می کند ، این اثر بیشتر روی بیمارانی که IGT

دارند ایجاد می شود.

جراحی متابولیک یا **جراحی باریتریک** یک گزینه درمان برای بیماران سندرم متابولیکی است که:

۱. BMI > 40
۲. BMI > 35 به همراه بیماری های همراه دارند.
۳. بیماران با BMI 30 و دیابت نوع دو

بای پس معده یا گاستر کتومی vertical sleeve باعث کاهش وزن قابل توجه و بهبود اغلب جنبه های سندروم متابولیک می شود. همچنین بای پس معده باعث بهبود طول عمر می شود.

□ ارتباط خطی بین کاهش LDL کلسترول و کاهش عوارض ASCVD وجود دارد.

۱. **در تمامی بیماران دیابت نوع دو ۴۰-۷۹ ساله با LDL بالاتر از ۶۰ باید استاتین تجویز شود.**

۲. در بیماران سندروم متابولیک که دیابت ندارند اما ریسک ASCVD ۱۰ ساله آنها بیشتر یا مساوی ۷.۵٪ است، باید با بیمار در مورد شروع استاتین برای پیشگیری اولیه از ASCVD صحبت کنیم.

□ استاتین که سبب کاهش ۱۵-۶۰٪ در LDL می شود و اولین مداخله دارویی است .

□ **دو برابر کردن دوز استاتین** فقط سبب ۶٪ کاهش بیشتر در LDL کلسترول می شود.

□ Ezetimab مهار کننده جذب کلسترول است و بعنوان خط دوم درمان است و سبب کاهش LDL کلسترول در حد ۱۵-۲۰٪ می شود.

□ **مهار کننده PCSK9** کاهنده قوی LDL کلسترول است (در حد ۴۵-۶۰٪) اما در اغلب بیماران سندروم متابولیک نیاز نمی شود. (در هاپر کلسترولمی فAMILIAL + کسانیکه مقاومت به درمان دارند)

□ جاذب اسید صفراوی مثل کلستیرامین ، Colestipol و Colesevelam ممکن است از ezetimibet موثر تر باشد اما سبب افزایش تری گلیسرید می شوند و در بیماران سندرم متابولیک که تری گلیسرید ناشتای سرم **بیش از 300 mg/dl** دارند با احتیاط مصرف شود. عوارض جانبی شامل علائم گوارش (تغییر طعم غذا، نفخ، آروغ زدن، یبوست و تحریک آنال) است.

□ اسید نیکوتینیک کمتر از ۲۰٪ در کاهش LDL اثر دارد

□ فیبرات ها در زمانی که تری گلیسرید بالا نیست ، برای کاهش LDL کلسترول استفاده می شوند .
فنوفیبرات در این شرایط موثرتر از جمفیروزیل است .

□ **تری گلیسرید بیش از 500** برای جلوگیری از بروز هایپرتری گلیسریدمی و پانکراتیت باید درمان شود.

□ فیبرات (فنوفیبرات یا جمفیروزیل) داروی انتخابی برای کاهش سطح تری گلیسرید ناشتا است که سبب کاهش ۴۵-۵۰٪ آن می شود.

□ مصرف همزمان استاتین ها سبب افزایش ریسک میوپاتی می شود در این بیماران **فنوفیبرات بر جمفیروزیل ارجح است.**

سایر داروهای کاهنده تری گلیسرید شامل : **آتورواستاتین ، رزواستاتین ، نیکوتینیک اسید ، اسید چرب امگا ۳** .

□ اثر نیکوتینیک اسید در کاهش تری گلیسرید **وابسته به دوز** است و در حد ۲۰-۳۵٪ می باشد که از اثر فیبرات ها ضعیف تر است.

□ در بیماران سندروم متابولیک و دیابتی ، نیکوتینیک اسید ممکن است سبب **افزایش قند خون ناشتا** شود و در مطالعات بالینی نیکوتینیک اسید همراه با استاتین در کاهش ASCVD **موثر نبوده** است .

□ اسید چرب امگا ۳ شامل (دوز تقریبی ۱/۵-۴/۵ گرم در روز) سبب کاهش ۲۵-۴۰٪ در تری گلیسرید ناشتا می شود.

□ اسید چرب امگا ۳ با استاتین و یا فیبرات ها **تداخل ندارد** و عارضه اصلی آنها آروغ زدن با طعم ماهی است. **فریز کردن** مکمل بطور نسبی این عارضه را بر طرف می کند.

□ داروهای کمی هستند که سبب افزایش HDL کلسترول می شوند. **استاتین ها ، فیبرات ها ، جاذب های اسید صفراوی** اثر خفیفی (۱۰-۵۰٪) دارند و **Ezetimibe و اسید چرب امگا ۳ هیچ تأثیری ندارند.**

❖ **اسید نیکوتینیک در حال حاضر داروی در دسترس برای افزایش HDL** است و اثرش وابسته به دوز است و می تواند در حد ۳۰٪ سبب افزایش HDL بشود. در مطالعات نشان داده شده است که اثر این دارو در افزایش HDL **اثری در پیشگیری از ASCVD نداشته است.**

✓ در بیماران سندروم متابولیک و دیابت نوع دو **کنترل شدید قند** می تواند به طرز مطلوبی سبب بهبود **تری گلیسرید و HDL** شود.

✓ در بیمارانی که اختلال گلوکوز ناشتا IFG دارند اما دیابت ندارند، اصلاح سبک زندگی شامل کاهش وزن ، محدودیت چربی اشباع در رژیم غذایی و افزایش فعالیت فیزیکی سبب کاهش بروز دیابت نوع دوم می شود.

✓ **پیوگلیتازون** در یک مطالعه در بیماران سندرم متابولیک و پره دیابت و دیابت ، سبب کاهش وقوع ASCVD شده است. اگرچه عوارض جانبی شامل افزایش وزن ، شکستگی استخوان و CHF با و بدون ادم ایجاد می شود. **منافع آن در بیماران NAFLD** دیده شده است و **در ترکیب با مت فورمین در PCOS** دیده شده و هر دو دارو سبب کاهش مارکر های التهابی می شوند.

اختلالات چربی ها

- ✓ در روده چربی غذا به وسیله آنزیم های پانکراس تجزیه می شود (کلیسترول + اسید چرب آزاد + گلیسرول) پس از ورود به سلولهای روده مجدداً با هم ترکیب می شوند (شیلومیکرون) که حاوی تری گلیسیرید + کلیسترول است.
- ✓ سپس شیلومیکرون به خون محیطی انتقال می یابد و نهایتاً مجدداً تجزیه می شود و اسید چرب آزاد ایجاد می کند که توسط سلولها مصرف می شود باقیمانده شیلومیکرون توسط کبد برداشت می شوند.
- ✓ روی سطح شیلومیکرون ها دو گیرنده به نام Apo-C II و Apo-E وجود دارد که Apo-E در کبد سبب برداشت شیلومیکرون توسط کبد می شود و Apo C II در اندوتلیال عروق سبب تجزیه شیلومیکرون توسط لیپوپروتین لیپاز (LPL) می گردد.
- کبد به وسیله اسید چرب آزاد و کلیسترول یک چربی به نام VLDL تولید می کند پس هر شرایطی که باعث شود سطح FFA و کلیسترول بالا برود باعث می شود تولید VLDL زیاد شود (مصرف الکل- استروژن-هیپوتیروئیدی- دیابت کنترل نشده)
- ✓ این VLDL نیز در بافت توسط اندوتلیال عروق تجزیه و برداشت می شود. این جا هم مولکول Apo C II برای فعال کردن لیپوپروتین لیپاز نقش موثری دارد.
- ✓ در VLDL به میزان TG %55 و 20% کلیسترول وجود دارد.
- ✓ در نهایت از تجزیه VLDL در بافت مولکول LDL ایجاد می شود که 5% TG و 60% کلیسترول دارد.
- مولکولهای LDL نیز توسط بافت های مختلف برداشت می شوند و از کلیسترول موجود در آن در ساختار سلولی استفاده می شود.
- ✓ روی LDL یک گیرنده به نام APO B-100 داریم که باعث می شود LDL در کبد برداشت شود و در تولید اسیدهای صفراوی از کلیسترول موجود در LDL استفاده می شود.
- ✓ در مسیر تولید کلیسترول در بدن یک مولکول بنام HMG-CoA داریم که توسط آنزیمی بنام HMG-CoA ردوکتاز نهایتاً تبدیل به کلیسترول می شود بنابراین داروهایی که این آنزیم را مهار می کنند مثل استاتین ها باعث کاهش کلیسترول می شوند.
- ✓ HDL در کبد و روده ها تولید می شود روی آن مولکول Apo-A1 وجود دارد نقش کلی HDL این است که مقادیر اضافی کلیسترول و LDL را برداشت می کند پس باعث می شود وقایع آترواسکلوئیک که در اثر کلیسترول و LDL ایجاد می شود کاهش یابد.

پس هرچقدر **HDL** بالاتر و **LDL** پایین تر باشد ریسک حوادث عروقی کاهش می یابد اثرات **TG** بالا خیلی خطرناک نیست هرچند اگر خیلی بالا باشد ریسک قلبی عروقی و پانکراتیت بالا می رود (بالاتر ۱۰۰۰ سبب پانکراتیت و گزانتوم می شود)

✓ اگر **LDL** خیلی بالا باشد علاوه بر پلاک های عروقی در جاهای دیگر نیز رسوب می کند (پوست- تاندون ها که به آن گزانتوم می گوئیم- پلکها که به آن گزانتالاسما می گوئیم و حتی عنیه).

TABLE 8-1 PROPERTIES OF LIPOPROTEINS				
LIPOPROTEIN CLASS	DENSITY (g/mL)	ORIGIN	APOLIPOPROTEINS	LIPID
Chylomicrons	<0.95	Intestine	C-II, E	TG (85%), cholesterol (10%)
VLDL	<1.006	Liver	B100, C-II, E	TG (55%), cholesterol (20%)
IDL	1.006-1.019	VLDL catabolism	B100, E	TG (25%), cholesterol (35%)
LDL	1.019-1.063	IDL catabolism	B100	TG (5%), cholesterol (60%)
HDL	1.063-1.25	Liver, intestine	A-I, E	TG (5%), cholesterol (20%)

تشخیص:

✓ هرگاه سطح توتال کلسترول یا **TG** یا **LDL** بالاتر از صدک ۹۰٪ رنج نرمال یا **HDL** کمتر از صدک ۱۰٪ رنج نرمال بیاید یعنی اختلال چربی داریم.

✓ لازم است حداقل ۱۰ ساعت ناشتا باشد و بعد آزمایش بدهد.

این آزمایشات مستقیماً اندازه گرفته می شود **Chol + TG + HDL** و بر اساس جواب می توان **LDL** و **VLDL** را محاسبه کنیم.

$$VLDL = TG \div 5$$

$$LDL = Chol - VLDL - HDL$$

✓ اگر سطح **TG > 400** باشد:

✓ اگر سطح **TG < 400** باشد نمی توانیم از فرمولهای بالا استفاده کنیم.

پس از آماده شدن سرم بیمار اگر یک لایه سفید یکنواخت روی آن باشد نشان دهنده شیلومیکرون زیاد است و اگر به صورت قطعات پراکنده باشد علامت بالا بودن **VLDL** است.

غربالگری HLP در چه کسانی توصیه می شود:

- ۱- کودکانی که سابقه اختلالات فامیلی (مادرزادی) چربی دارند.
- ۲- افرادی که در سنین جوانی مشکلات عروقی مثل سکته دارند.
- ۳- افرادی که بیماری کرونری دارند یا در ریسک بالای بیماری کرونری هستند.
- ۴- آقایان از ۳۵ سالگی و خانم ها ۴۵ سالگی

✓ اگر تست لیپید انجام شد و $\text{Chol} > 200$ و $\text{HDL} < 40$ باشد قدم بعدی تکرار تست است
در افرادی که بیماری کرونری دارند یا **High Risk** هستند یا دیابت دارند یا درگیری شریان‌ها مثل کاروتید
یا اندام یا آنورت دارند در سنین پایین‌تر و در فواصل زودتر بررسی می‌شوند.

TABLE 69-4 RECOMMENDATIONS FOR SCREENING FOR DYSLIPIDEMIA*

1. A fasting lipid profile is recommended at age 20 yr
2. Rescreen every 5 yr if
 - $\text{LDL} < 160 \text{ mg/dL}$ in patients with 0-1 risk factor
 - $\text{LDL} < 130 \text{ mg/dL}$ in patients with ≥ 2 risk factors
3. Rescreen every year if
 - $\text{LDL} 130-159 \text{ mg/dL}$ in patients with ≥ 2 risk factors
 - $\text{LDL} < 100 \text{ mg/dL}$ in patients with CHD or CHD risk equivalent

CHD, Coronary heart disease; HDL, high-density lipoprotein-cholesterol;
LDL, low-density lipoprotein-cholesterol

*Recommendations of the Adult Treatment Panel III, National Cholesterol Education Program (NCEP), as modified in 2004. CHD risk factors include age (men $> 45 \text{ yr}$, women $> 55 \text{ yr}$), family history of premature CHD (male first-degree relative $< 55 \text{ yr}$, female first-degree relative $< 65 \text{ yr}$), smoking, hypertension, and $\text{HDL} < 40 \text{ mg/dL}$. Subtract a risk factor if $\text{HDL} > 60 \text{ mg/dL}$. CHD risk equivalents include symptomatic carotid artery disease, peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and diabetes mellitus.

ریسک فاکتورهای کرونری:

۱. مردان < 45 سال و زنان < 55 سال
۲. سابقه بیماری کرونری زودرس در فامیل: مرد زیر ۵۵ یا زن > 65 سال درجه یک
۳. مصرف سیگار
۴. HTN
۵. $\text{HDL} < 40$ (بالای ۶۰ محافظت کننده است و یک ریسک فاکتور کم کنید!)

نکات جدول

۱. شروع از ۲۰ سالگی است!
۲. اگر ۱۰۰ ریسک فاکتور دارد اگر LDL زیر ۱۶۰ است تکرار ۵ سال بعد توصیه می‌شود ولی اگر ۱۶۰ به بالا باشد درمان با رژیم مد نظر باشد.
۳. اگر ۲ ریسک فاکتور به بالا دارد در صورتیکه LDL زیر ۱۳۰ باشد تکرار تست ۵ سال بعد انجام شود ولی اگر ۱۳۰ به بالا باشد شروع درمان اولیه با رژیم و تکرار تست ۱ سال بعد.
۴. اگر دیابت دارد یا آنوریسم آنورت یا بیماری شریانی محیطی یا بیماری علامت دار عروق کاروتید یا بیماری کرونری ثابت شده دارد در LDL زیر ۱۰۰ تکرار تست ۱ سال بعد و اگر ۱۰۰ به بالا است درمان کنیم.

درمان:

۱. پس از ۲ بار چک لیپیدها اگر مختل بود درمان شروع شود
۲. قدم اول اصلاح رژیم غذایی و فعالیت است اگر نتیجه نداشت دارو می دهیم.
۳. قدم اول دارویی برای کاهش کلسترول و **LDL** استفاده از استاتین است
۴. پس از ۲ ماه از شروع استاتین باید چک مجدد چربی شود و اگر کافی نبوده تا حداکثر دوز بالا می بریم و اگر موثر نبود دارویی دیگر اضافه می کنیم.

عدد $TG < 200$ غیر طبیعی است و $150-200$ مرزی است و زیر 150 نرمال است

۱. قدم اول درمان **TG** بالا رژیم غذایی و ورزش است
۲. اگر $TG < 200$ باشد و ریسک فاکتور بیماری کرونری دارد درمان کنیم (استاتین قدم اول)
۳. اگر $TG < 500$ باشد **فیبرات- روغن ماهی- نیکوتینیک اسید** مد نظر باشد.

$HDL < 40$ با بیماری کرونری همراهی دارد که قدم اول بهبود رژیم غذایی و ورزش است و در صورت نیاز **نیکوتینیک اسید و استاتین و فیبرات سطح HDL را بالا می آورند.**

سبک زندگی و رژیم غذایی

- ✓ رعایت رژیم غذایی باعث کاهش ۱۵٪ کلسترول و ۲۵٪ **LDL** می شود.
- ✓ باید چربی اشباع شده و اسید چرب ترانس محدود شود.
- ✓ افزایش مصرف قند باعث افزایش **TG** می شود
- ✓ افزایش مصرف فیبرها باعث کاهش سطح کلسترول می شود.
- ✓ اسیدهای چرب اشباع نشده مثل امگا ۳ اثرات محافظتی برای قلب و عروق دارند زیرا سطح **VLDL** و تجمع پلاکتی را کاهش می دهند (ماهی- روغن کتان و کانولا) در کسی که **TG** بسیار بالا دارد محدود کردن چربی (کمتر از ۱۰٪ رژیم) لازم است.
- ✓ همچنین کاهش مصرف قند- الکل و رژیم غذایی با چربی کمتر و فیبر بالاتر باعث کاهش **TG** می شود.
- ✓ **ورزش باعث کاهش TG و افزایش HDL می شود** ولی اثر آن روی **LDL** معلوم نیست هرچند ورزش با شدت کم تا متوسط می تواند سطح **LDL** و **VLDL** را کمی بالا ببرد ولی فعالیت شدید ورزشی باعث کاهش **LDL** می شود و ارتباطی به کاهش وزن ندارد.

دارو درمانی:

- ✓ استاتین ها باعث **کاهش کلسترول + LDL + VLDL و TG** می شوند و سطح **HDL** را بالا می برند و آترواسکلروز پیشرفت می کند و خط اول هستند.
- عارضه ها:** افزایش **LFT** و میوزیت که وابسته به دوز است و در صورت مصرف همزمان با فیبراتها نیکوتینیک اسید خطر آن بیشتر است.
- ✓ داروی **ازتیماب** باعث جذب کلسترول در روده می شود و نهایت **سطح کلسترول و LDL کاهش** می یابد اما اثرات مفید قلبی نداشته است.
- ✓ در صورت ترکیب این دارو با استاتین خطر افزایش آنزیم کبدی و کانسر و مرگ ناشی از کانسر زیادتر است.
- داروهایی نظیر کلیسترامین - **Colestipol** ، **Colesevelam** در روده به اسیدهای صفراوی متصل می شوند و سبب دفع چربی در مدفوع می شوند و نهایتا **سطح کلسترول و LDL کاهش** می یابد و کمی سطح **LDL** بالا می رود.
- این داروها به تنهایی یا در ترکیب با استاتین ها استفاده می شوند.
- عارضه ها:** تهوع - نفخ - اختلال کبدی و تداخل با وارفارین و لووتیروکسین دارند.

TABLE 69-5 THERAPEUTIC APPROACH TO REDUCE LEVELS OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN-CHOLESTEROL*

RISK CATEGORY	TREATMENT GOAL: LDL (mg/dL)	LIFESTYLE CHANGES: LDL (mg/dL)	DRUG THERAPY: LDL (mg/dL)
≤One risk factor	<160	≥160	≥160-190
≥Two risk factors	<130	≥130	≥130-160
CHD or CHD risk equivalent	<100 (optional <70)	≥100	≥100-130

CHD, Coronary heart disease; HDL, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL, low-density lipoprotein-cholesterol.

*Recommendations of the Adult Treatment Panel III, National Cholesterol Education Program (NCEP), as modified in 2004. CHD risk factors include age (men >45 yr, women >55 yr), family history of premature CHD (male first-degree relative <55 yr, female first-degree relative <65 yr), smoking, hypertension, diabetes mellitus, and HDL <40 mg/dL. Subtract a risk factor if HDL >60 mg/dL. CHD risk equivalents include symptomatic carotid artery disease, peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and diabetes mellitus.

ریسک فاکتورهای کرونری:

۱. مردان < ۴۵ سال و زنان < ۵۵ سال
۲. سابقه بیماری کرونری زودرس در فامیل: مرد زیر ۵۵ یا زن > ۶۵ سال درجه یک
۳. مصرف سیگار
۴. HTN
۵. $HDL < 40$ (بالای ۶۰ محافظت کننده است)

نکات جدول:

۱. اگر فقط یک ریسک فاکتور دارد در LDL (۱۶۰ به بالا) رژیم و در (۱۹۰ به بالا) دارو بدهیم.
۲. اگر ۲ ریسک فاکتور داشت در LDL (۱۳۰ به بالا) رژیم و در (۱۶۰ به بالا) دارو بدهیم.
۳. اگر دیابت دارد یا آنوریسم آئورت یا بیماری شریانی محیطی یا بیماری علامت دار عروق کاروتید یا بیماری کرونری ثابت شده دارد در LDL ۷۰-۱۰۰ به بالا دارو و رژیم بدهیم
۴. اگر HDL بالای ۶۰ داشت یک ریسک فاکتور کمتر حساب کنید!

فیبرات ها مثل جم فیبروزیل و فنوفیبرات باعث افزایش اکسیداسیون اسید چرب آزاد در عضلات و کبد می شوند و سطح VLDL و LDL کم می شود. سطح HDL بالا می رود و سطح TG کم می شود. حوادث قلبی عروقی در $200 < TG$ و $40 > HDL$ با مصرف این داروها کمتر شده ولی مورتالیتی قلبی اثبات نشده است.

عارضه ها: افزایش آنزیم کبدی و میوزیت و تداخل دارویی با وارفارین

✓ **نیکوتینیک اسید** باعث ورود اسید چرب آزاد به کبد شده و نهایتاً سطح VLDL و LDL کم می شود و سطح HDL بالا می رود و TG کاهش می یابد.

عارضه ها: افزایش فعالیت پلاسمینوژن و خطر ترومبوز وریدی بالا می رود. افزایش LFT افزایش BS-افزایش اوریک اسید- گرگرفتگی

✓ این دارو با افزایش HDL و تاثیر بر Lpa باعث کاهش حوادث قلبی می شود.

امگا ۳: باعث کاهش VLDL و TG تا ۳۵٪ می شود و سطح HDL را ۳٪ بالا می برد همچنین مختصری سطح LDL را بالا می برد ۵٪

✓ اثرات دارو پس از مدت طولانی و با دوز ۱-۳ گرم در روز دیده می شود ولی با دوزهای کمتر نیز

کاهش حوادث قلبی عروقی دیده می شود.

✓ عارضه ها: دیس پیسی- طعم بد دهان

داروهای دیگر نظیر نئومایسین - Lomitapid - mipomersen معمولاً در مواردی که سطح LDL با داروهای دیگر پایین نیاید یا عود کند استفاده می شود

- ✓ مثلاً نئومایسین در هیپرکلسترولمی خانوادگی استفاده می گردد (اثر روی Lp-a)
- ✓ عارضه: نارسایی کلیوی - ناشنوایی

داروی Lomitapid

- ✓ باعث مهار Apo-B و کاهش LDL می شود.
- ✓ عارضه: افزایش LFT

داروی mipomersen :

در هیپرکلسترولمی فامیلیال مصرف می شود و **سبب کاهش Apo-B و LDL تا 50% می شود**. به صورت تزریقی است.

عارضه: شبیه آنفلوآنزا - افزایش LFT

هیپرکلسترولی فامیلیال

- ✓ جهش در Apo-B و E علت آن است.
- ✓ سطح LDL خیلی بالا است و در محل های مختلف مثل عروق - پوست - تاندون - پلک و عنبیه تجمع می کند.
- ۱. فرم هموزیگوت این بیماری در سنین پایین سکت می کنند از کودکی **کلسترول توتال بالا (۱۰۰۰-۱۶۰۰)** و **LDL (۵۵۰-۹۵۰)** دارند ولی سطح **TG و HDL نرمال است**.
- ۲. فرم هتروزیگوت این بیماری **کلسترول (۳۰۰-۶۰۰) و LDL (۲۵۰-۵۰۰) دارند** و معمولاً مردان قبل ۴۵ و زنان قبل از ۵۵ سال سکت می کنند.
- ✓ به طور کلی هر فردی با سابقه خانوادگی گزانتوم یا بیماری کرونری زودرس و کلسترول بالای ۳۰۰ و LDL بالای ۲۵۰ داشته باشد به این تشخیص شک می کنیم.

درمان: رژیم غذایی با چربی $>20\%$ و کلسترول >100 میلی گرم روزانه به همراه دارو تجویز می کنیم. اگر نتوانیم دارو بدهیم یا جواب ندهد باید پیوند کبد یا جراحی بای پس ایلئوم یا آفرزیس LDL انجام شود.

داروها: استاتین - Lomitapide - mipomersen

اختلال آپو B-100 فامیلیال:

- ✓ علائم این ها شبیه هایپرکلسترولمی فامیلیال است با این تفاوت که چون عملکرد Apo-E در اینها سالم است علائم خفیف تر است
- ✓ فرم هموزیگوت کلسترول (۵۵۰-۳۵۰) و در فرم هتروزیگوت کلسترول (۲۰۰ تا ۳۵۰) است.
- ✓ در بررسی ژنتیکی جهش Apo-B100 دارند ولی نیازی به چک ژنتیکی نیست.
- درمان ← رژیم با چربی کم + استاتین + رزین صفراوی یا نیاسین

افزایش Lipoprotein-a

- ✓ با اثر بر پلاسمینوژن خطر ترومبوز بالا می رود
- ✓ این Lpa به ماکروفاژها می چسبد و ماکروفاژ حالت کف آلود دارد.
- ✓ علائم کرونری زودرس دارند و سطح $Lpa < 30$ است
- ✓ هدف کاهش LDL است.
- درمان: استاتین و اگر کافی نبود نیاسین یا نئومایسین اضافه شود.

Familial combined Hyperlipoproteinemia

- ✓ اختلال چند ژنی اتوزوم غالب است.
- ✓ سطح $TG + LDL + VLDL$ بالا است و سطح HDL پایین است
- ✓ پس در تمام بیمارانی که $Chol < 250$ و $TG < 175$ و $HDL > 35$ دارند می تواند مطرح باشد
- ✓ تست دقیقی برای تشخیص ندارد.
- ✓ سطح Apo B < 120 (بالا) و نسبت $LDL/Apo B100 > 1/2$ است.
- ✓ بیماری کرونری زودرس دارند ولی گزانتوم یا گزانتولاسما ندارد.
- ✓ برای درمان از ترکیب استاتین و داروهای کاهنده TG استفاده می گردد.

Familial Dysbeta lipoproteinemia

- ✓ گیرنده Apo E چند نوع مختلف دارد در این بیمار Apo E-2 نقص دارد.
- ✓ در حالت معمول علامت دار نمی شوند ولی اگر یک فاکتور دیگر همزمان وجود داشته باشد مثل دیابت- الکل- هیپوتیروئیدی باعث تشدید نقص در Apo E2 می شود و سطح VLDL و LDL و TG خیلی بالا می رود.
- بیماری کرونری زودرس- گزانتوم های درگیر کننده چین کف دست به همراه کلسترول (۳۰۰-۴۰۰) و TG (۳۰۰-۴۰۰) دیده می شود.

- ✓ تشخیص با ژنتیک و نقص Apo E 2 است.
- ✓ درمان بیماری های همراه مثل دیابت و هیپوتیروئیدی به تنظیم لیپیدها کمک می کند، رژیم غذایی و داروهای استاتین- فیبرات کمک کننده است.

کمبود لیپوپروتئین لیپاز:

- ✓ باعث افزایش **TG + VLDL + شیلومیکرون** می شود.
- ✓ در کودکی سطح **TG < 1000** (فرم هموزیگوت) دارند
- ✓ افراد هتروزیگوت سطح **TG (۷۵۰-۲۵۰)** است که با عوامل تشدید کننده مثل دیابت- مصرف استروژن **TG < 1000** می گردد.
- ✓ موارد شدید این بیماری **TG < 1000-2000** دارند که باعث پانکراتیت- گزانتوم **Eruptive Lipemia retinalis** و هیپاتواسپلنومگالی می شود
- ✓ پس از سرد کردن سرم یک سطح کرمی مانند روی پلاسما دیده می شود.
- ✓ **تشخیص قطعی** ← اثبات کاهش فعالیت **LPL** (ژنتیکی)
- ✓ **درمان** ← رژیم کم چربی (**< 10%**) و اصلاح بیماری های همراه و استفاده از **فیبرات- نیاسین**

کمبود APO-CII

- ✓ این یک کوفاکتور برای **LPL** است بنابراین اگر نقص پیدا کند باعث **افزایش شیلومیکرون و VLDL و TG می شود (TG < 1000 و علائم مشابه کمبود LPL)**
- ✓ درمان مشابه کمبود **LPL** است ولی **تزریق پلاسما (FFP)** نیز باعث **افزایش APO C-II** میگردد

هیپرتری گلیسیریدمی فامیلیال

- ✓ موتاسیون آن مشخص نیست
- ✓ سطح **VLDL** بالا و **TG (200-500)** و سطح **HDL > 35** دارند.
- ✓ سابقه کرونری در خودش یا فامیل دارند
- ✓ **سطح LDL نرمال است**
- ✓ پس از سرد کردن پلاسما نمای **Cloudy infranatant** ناشی از افزایش **VLDL** دارند.
- ✓ درمان: اصلاح رژیم- اصلاح بیماری های همراه مثل دیابت- مصرف الکل و تجویز داروهای ضد **TG**.

TABLE 69-2 GENETIC DISORDERS OF LIPID METABOLISM

DISORDER	GENETIC DEFECT	DYSLIPIDEMIA
Familial hypercholesterolemia	Mutation in the gene that encodes LDL receptor	Elevated TC and LDL
Familial defective apolipoprotein B100	Impaired binding of LDL to LDL receptor due to a defect in apo B100 protein	Elevated TC and LDL
Elevated plasma Lp(a)	Increased binding of LDL to apolipoprotein(a)	Elevated Lp(a)
Polygenic hypercholesterolemia	Increased binding of apo E4-containing lipoprotein to LDL receptor resulting in downregulation of the LDL receptor	Elevated TC and LDL
Familial combined hyperlipoproteinemia	Polygenic disorder associated with increased hepatic VLDL production, resulting in increased LDL and decreased HDL production; some individuals have a mutation in the LPL gene that affects expression and function of LPL	Elevated TC, LDL, and TG Low HDL
Familial dysbetalipoproteinemia	Lower affinity of apo E2 for LDL receptor	Elevated TG, TC, and LDL
Lipoprotein lipase deficiency	Mutation in the LPL gene	Elevated TG
Apolipoprotein C-II deficiency	Decrease in activation of LPL due to a deficiency of apo CII	Elevated TG
Familial hypertriglyceridemia	Overproduction of hepatic VLDL and increased catabolism of HDL	Elevated TG Low HDL

TABLE 69-3 MECHANISMS OF SECONDARY HYPERLIPIDEMIA

CLINICAL	ELEVATED LIPOPROTEIN	MECHANISM
Diabetes	Chylomicron, VLDL, LDL	Increase in VLDL production and decrease in VLDL/LDL clearance
Obesity	Chylomicron, VLDL, LDL	Increase in VLDL production and decrease in VLDL/LDL clearance
Lipodystrophy	VLDL	Increase in VLDL production
Hypothyroidism	LDL, VLDL	Decrease in LDL/LDL clearance
Estrogen	VLDL	Increase in VLDL production
Glucocorticoids	VLDL, LDL	Increase in VLDL production and conversion to LDL
Alcohol	VLDL	Increase in VLDL production
Nephrotic syndrome	VLDL, LDL	Increase in VLDL production and conversion to LDL

TABLE 69-6 RECOMMENDATIONS FOR NUTRITIONAL INTAKE*

NUTRIENT	RECOMMENDED INTAKE
Total Fat	25-35% of total calories
Saturated	<7%
Polyunsaturated	<10%
Monounsaturated	<20%
Carbohydrates	50-60% of total calories
Protein	15% of total calories
Cholesterol	<200 mg/day
Fiber	20-30 g/day

*Recommendations of the Adult Treatment Panel III, National Cholesterol Education Program (NCEP), as modified in 2004.

TABLE 69-7 DRUGS COMMONLY USED FOR THE TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIA

DRUG CLASS	LDL (% CHANGE)	HDL (% CHANGE)	TRIGLYCERIDES (% CHANGE)	SIDE EFFECTS
HMG-CoA inhibitors	↓ 20-60	↑ 5-10	↓ 10-30	Liver toxicity, myositis, rhabdomyolysis; enhanced warfarin effect
Cholesterol absorption inhibitors	↓ 17	No effect	↓ 7-8	Abnormal liver enzymes in combination with an HMG-CoA inhibitor, myalgia, hepatitis, rhabdomyolysis, pancreatitis, potential increase in cancer risk and cancer death
Bile acid sequestrants	↓ 15-30	Slight increase	No effect	Nausea, bloating, cramping, abnormal liver function; interferes with absorption of other drugs such as warfarin and thyroxine
Fibric acid	↓ 5-20	↑ 5-20	↓ 35-50	Nausea, cramping, myalgias, liver toxicity, enhanced warfarin effect
Nicotinic acid	↓ 10-25	↑ 15-35	↓ 25-30	Hepatotoxicity, hyperuricemia, hyperglycemia, flushing, pruritus, nausea, vomiting, diarrhea
Omega-3 fatty acids	↑ 4-49	↑ 5-9	↓ 23-45	Eructation, taste perversion, dyspepsia

استئوپورز

- ✓ شایع ترین بیماری استخوان است در 50% زن ها و 25% مردان بالای 50 سال دیده می شود.
- ✓ استحکام استخوان به 2 ویژگی بستگی دارد:
 - ۱- تراکم استخوان (دانسیته)
 - ۲- کیفیت استخوان (استخوان شامل تراکولاسیون- مینرالیزاسیون)
- شکستگی های ناشی از استئوپورز **مورتالیتی** را بالا می برد مثلا شکستگی hip در سال اول <20% مورتالیتی دارد و حدود 50% مورییدیتی دارد. در شکستگی ها مهره ها مورییدیتی کمتر است ولی مورتالیتی 5 ساله مشابه است.
- ✓ بیشترین تراکم استخوان ها عمدتا توسط ژنتیک مشخص می شود (مهم ترین عامل)، در مردان بیشتر است و در برخی نژادهای سیاه پوست نیز بیشتر از سفیدها است.
- ✓ به طور کلی مکانیسم کاهش استخوان در مردها و زن ها متفاوت است.
- ✓ میزان کاهش در استخوان هایی که تراکول بیشتر دارند (مثل **مهره ها**) خیلی شایع تر است نسبت به استخوان های Cortical مثل گردن فمور.
- کاهش استروژن** در منوپورز نقش زیادی دارد. بطوری که سالی 5-1% کاهش استخوان در همان سال های ابتدایی منوپوز دیده می شود البته در زن ها در سن بالای 75 سال هم یک Peak افزایش پوکی استخوان دارند که علت آن معلوم نیست.

□ داروهایی که باعث پوکی استخوان می شوند:

کورتون- ضد تشنج- زیاد شدن هورمون تیروئید- هپارین- داروهای آنتی آندروژن- مهارکننده آروماتاز- دیومدروکسی پروژسترون

□ بیماریهایی که باعث پوکی استخوان می شوند:

تمام عواملی که باعث هیپوگنادیسم شوند- هیپرتیروئیدی- هیپرپاراتیروئیدی- هیپرکورتیزولیسم - کمبود ویتامین D- اختلال تعادل و gait- ضعف عضلانی

علائم: تا زمانیکه شکستگی رخ ندهد. علامت دار نمی شوند.

- ✓ بیش از 90% شکستگی ها در فمور بدنال Falling است ولی دو سوم شکستگی ها در مهره ها با ضربه خفیف و حتی عطسه کردن ممکن است رخ بدهد که بدنال Fx مهره درد خفیف تا شدید

ممکن است بصورت موضعی ایجاد شود و گاهی اختلال محور مثل کیفوز ایجاد می کند یا در مهره های گردن لوردوز شدید ایجاد می کند که به آن dowager hump گفته می شود.

✓ مصرف طولانی مدت **داروهای بیس فسفونات** (< ۵ سال) می تواند ریسک شکستگی آتیپیک در فمور را زیاد کند (درد فمور + شکستگی آتیپیک Shaft فمور که با ترومای خفیف یا حتی بدون تروما رخ می دهد)

TABLE 75-1 CONDITIONS, DISEASES, AND MEDICATIONS THAT CAUSE OR CONTRIBUTE TO OSTEOPOROSIS AND FRACTURES			
LIFESTYLE FACTORS	Panhypopituitarism Premature and primary ovarian failure Secondary gonadal failure Turner's syndrome, Klinefelter's syndrome	RHEUMATOLOGIC AND AUTOIMMUNE DISEASES Ankylosing spondylitis Lupus Rheumatoid arthritis Other rheumatic and autoimmune diseases	Post-transplantation bone disease Sarcoidosis Weight loss
Excessive thinness Excess vitamin A Falling High salt intake Immobilization Inadequate physical activity Low calcium intake Smoking (active or passive) Vitamin D insufficiency	ENDOCRINE DISORDERS Adrenal insufficiency Cushing's syndrome Diabetes mellitus (types 1 and 2) Hyperparathyroidism Thyrotoxicosis	CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS Epilepsy Multiple sclerosis Parkinson's disease Spinal cord injury Stroke	MEDICATIONS Aluminum (in antacids) Anticoagulants (heparin) Anticonvulsants Aromatase inhibitors Barbiturates Cancer chemotherapeutic drugs Cyclosporine and tacrolimus Depo-medroxyprogesterone (premenopausal contraception) Glucocorticoids (≥ 5 mg/day of prednisone or equivalent for ≥ 3 mo) Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists and agonists
GENETIC FACTORS	GASTROINTESTINAL DISORDERS	MISCELLANEOUS CONDITIONS AND DISEASES	Lithium Methotrexate Parenteral nutrition Proton pump inhibitors Selective serotonin reuptake inhibitors Tamoxifen (premenopausal use) Thiazolidinediones (e.g., Actos, Avandia) Thyroid hormones (in excess)
Cystic fibrosis Ehlers-Danlos syndrome Gaucher's disease Glycogen storage diseases Hemochromatosis Homocystinuria Hypophosphatasia Idiopathic hypercalciuria Marfan syndrome Osteogenesis imperfecta Parental history of hip fracture or osteoporosis Porphyria	Celiac disease Gastric bypass Gastrointestinal surgery Inflammatory bowel disease Malabsorption Pancreatic disease Primary biliary cirrhosis	Human immunodeficiency virus (HIV) infection/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) Alcoholism Amyloidosis Chronic metabolic acidosis Chronic obstructive lung disease Congestive heart failure Depression End-stage renal disease Hypercalciuria Idiopathic scoliosis Muscular dystrophy	
HYPOGONADAL STATES	HEMATOLOGIC DISORDERS Hemophilia Leukemia and lymphomas Monoclonal gammopathies Multiple myeloma Sickle cell disease Systemic mastocytosis Thalassemia		
Anorexia nervosa and bulimia Athletic amenorrhea Hyperprolactinemia Male hypogonadism			

تشخیص:

✓ بدنبال علائم Fx تشخیص داده می شود. در گرافی معمولی شکستگی معمولاً دیده می شود ولی تا زمانی که حجم استخوان حداقل 30% کم نشده در گرافی معلوم نیست. در گرافی قسمتهایی که تیره تر افتاده است نشان دهنده کاهش حجم استخوان در آن نواحی است. بنابراین گرافی معمولی در تشخیص استئوپوروز بدرد نمی خورد (**فقط برای مهره ها قابل استفاده است**)

بر اساس دانسیومتری استخوان BMD :

۱- تعریف پوکی استخوان یعنی $Tscore \leq -2/5$ که مفهوم این است که تراکم استخوان

$SD 2/5$ کمتر از یک فرد جوان است که بیشترین تراکم استخوان را دارد.

۲- استئوپنی یعنی $(-2/5$ تا -1 Tscore)

۳- محدوده نرمال تراکم $(Tscore \geq -1)$ است.

□ بررسی تراکم با دستگاه DEXA صورت می گیرد که معمولاً ۲ ناحیه شایع و مهم بررسی

می شود (hip و مهره ها)

✓ در بررسی مهره ها حداقل ۲ مهره یا بیشتر باید بررسی شوند تا قابل تفسیر باشد.

TABLE 73-2 WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION FOR OSTEOPOROSIS	
CLASSIFICATION	CRITERIA FOR BONE MINERAL DENSITY
Normal	Above -1.0 SD of young adult peak mean value
Low bone mass (osteopenia)	Between -1.0 and -2.5 SD of young adult peak mean value
Osteoporosis	Below -2.5 SD of young adult peak mean value

چگونه تفسیر کنیم؟

✓ **پایین ترین عدد** را در نظر بگیریم (گردن فمور- توتال hip - توتال Spine)

در برخی بیماران مثل **هیپرپاراتیروئیدی** چون درگیری استخوان های دیگر هم شایع است لازم است در DEXA تراکم **یک سوم انتهایی رادیوس** را بررسی کرد.

سایر اندیکاسیون های بررسی تراکم رادیوس:

۱- **افراد پیر** که در BMD تراکم مهره های آنها **بالا** باشد (ممکن است بعلت کلسیفیکاسیون در ضایعات دژنراتیو- اسکروتیک یا حتی کلسیفیکاسیون آئورت نتایج BMD به صورت کاذب بالا باشد)

۲- افرادی که خیلی **چاق** هستند و نمی توانند روی میز دستگاه بخوابند!

یکی دیگر از روش های بررسی روش QCT است که هم اشعه بالاتری دارد هم نتایج آن نسبت به DEXA قابل استناد نیست.

بررسی BMD در چه کسانی توصیه می شود:

- ۱- تمام زنان ۶۵ سال به بالا
- ۲- تمام مردان ۷۰ سال و بالاتر
- ۳- تمام زنان پست منوپوز ۶۴-۶۰ سال یا در طی دوره منوپوز یا مردان ۵۰-۶۹ سال که یک ریسک فاکتور برای شکستگی داشته باشند
- ۴- یک مورد شکستگی بالای ۵۰ سالگی
- ۵- تمام بیمارانی که ≤ 3 ماه کورتون مصرف می کنند.

**TABLE 75-3 NATIONAL OSTEOPOROSIS
FOUNDATION RECOMMENDATIONS
FOR BONE MINERAL DENSITY TESTING**

- Women age ≥ 65 yr and men ≥ 70 yr, regardless of clinical risk factors
- Younger postmenopausal women, women in the menopausal transition, and men age 50-69 yr with clinical risk factors for fracture
- Adults who have a fracture after age 50 yr
- Adults who have a condition (e.g., rheumatoid arthritis) or are taking a medication (e.g., glucocorticoids in a daily dose of ≥ 5 mg prednisone or equivalent for ≥ 3 mo) associated with low bone mass or bone loss

معیار FARX: برای تعیین ریسک FX در طول ۱۰ سال آینده در بیماران ۹۰-۴۰ سال طراحی شده است (موارد مختلف که در این معیار استفاده شده شامل سن-جنس-قد-وزن-Tscore گردن فمور-سابقه شکستگی لگن در خانواده-مصرف کورتون سیگار و الکل و سابقه RA)

□ تکرار BMD **پس از ۲ سال از شروع درمان** توصیه می گردد.

✓ میزان تاثیر داروها در مهره را بیشتر از hip است و در رادیوس کمترین تغییرات دیده می شود.

در تمام بیماران که استئوپنی یا استئوپورز دارند لازم است علل ثانویه بررسی گردد:

۱- CBC-PTH-BUN/Cr-LFT-Alk-25 vitD-Alb-Ca

۲- ادرار ۲۴ ساعته و بررسی کلسیم

۳- در صورتیکه **آئمی** یا **سوء جذب** گوارشی دارد یا در ادرارش **هیپوکلسمی اوری** دارد باید از نظر

سلیاک بررسی گردد

۴- چک TSH بررسی هیپرتیروئیدی

۵- در افراد پیر که آئمی دارند بررسی پروتین الکتروفورز برای مولتیل میلوم

۶- توتال تستوسترون در مردان

۷- بیوپسی استخوان اغلب نیاز نیست.

پیشگیری

۱- دریافت مکمل کلسیم و ویتامین D ۲- ورزش ۳- پیشگیری از سقوط

✓ مکمل کلسیم روزانه باید ۱۲۰۰ میلی گرم باشد (کلسیم کربنات یا سیترات) که فرم کربنات باید با

غذا خورده شود ولی فرم سیترات هم غذا و هم بدون غذا جذب بالایی دارد.

✓ مصرف بیش از ۱۲۰۰ میلی کلسیم روزانه خطر **سنگ کلیوی و کاردیوواسکولار** را زیاد می کند.

فواید مصرف ویتامین D: استحکام استخوان- افزایش قدرت عضلانی- کاهش Fall

دوز روتین vitD ← زیر ۷۰ سال روزی ۶۰۰ واحد و در سنین بالاتر ۸۰۰-۱۰۰۰ واحد روزانه لازم است.

در افرادی که کمبود شدید ویتامین D دارند هفته‌ای ۵۰,۰۰۰ واحد تا ۳ ماه توصیه می گردد.

✓ ورزشهای Weight-Bearing و مقاومتی توصیه می گردد و در کسانی که با شکستگی مهره

مراجعه می کنند فیزیوتراپی توصیه می گردد.

درمان ها:

در زنان منوپوز مردان بالای ۵۰ سال بر اساس جدول ۴-۷۵ عمل می کنیم.

TABLE 75-4 NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION GUIDELINES FOR TREATMENT
<ul style="list-style-type: none"> • An adult hip or vertebral fragility fracture • Osteoporosis by DEXA T-score ≤ -2.5 SD for lumbar spine, total hip, or femoral neck after appropriate evaluation • Low bone mass by DEXA T-scores between -1.0 and -2.5 SD at the lumbar spine or femoral neck and a WHO FRAX 10-year probability of a hip fracture $\geq 3\%$ or a 10-year probability of major osteoporosis-related fractures $\geq 20\%$ based on a WHO algorithm

۱- افرادی که شکستگی دارند

۲- افرادی که $Tscore \leq -2.5$ دارند.

۳- افرادی که استئوپنی دارند + FRAX ۱۰ ساله $\leq 3\%$ یا ریسک شکستگی ماژور ۱۰ ساله $\leq 20\%$.

بیس فسفونات:

✓ مکانیسم: مهار تولید کلسترول در استئوکلاست ها باعث آپویتوز و مهار عملکرد آنها می شود

TABLE 23-5 U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-APPROVED THERAPIES FOR PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

AGENT	PREVENTION/ TREATMENT	DOSAGE	VERTEBRAL FRACTURE REDUCTION	HIP FRACTURE REDUCTION	WOMEN/ MEN	STEROID- INDUCED OP
Alendronate*	Yes/yes	Prev: 35 mg/wk PO Treat: 70 mg/wk PO	Yes	Yes	Yes/yes	Yes
Ibandronate*	Yes/yes	150 mg/mo PO, 3 mg q3mo IV	Yes	No	Yes/no	No
Risedronate*	Yes/yes	Prev/treat: 35 mg/wk PO, 35 mg/wk PO delayed release, 150 mg/mo PO	Yes	Yes	Yes/yes	Yes
Zoledronic acid*	Yes/yes	Prev: 5 mg q2yr IV Treat: 5 mg/yr IV	Yes	Yes	Yes/yes	Yes
Calcitonin	No/yes	200 IU/day intranasal	Yes	No	Yes/no	No
Denosumab	No/yes	60 mg q6mo SC	Yes	Yes	Yes/yes	Yes
Hormone/estrogen therapy	Yes/no	Various preparations available	Yes	Yes	Yes ^a /no	No
Raloxifene	Yes/yes	60 mg/day PO	Yes	No	Yes/no	No
Teriparatide (PTH [1-34])	No/yes	20 µg/day SC	Yes	No	Yes/yes	Yes

✓ نکات مهم جدول

۱- تمام داروها هم در پیشگیری و هم در درمان موثر هستند ولی **کلسی تونین + دنوزوماب + تری**

پاراتید فقط درمانی هستند (در پیشگیری اثر ندارند)

۲- **استروژن** تراپی **فقط در پیشگیری** موثر است (درمانی نیست).

۳- تمام داروها در کاهش شکستگی مهره ها موثر هستند ولی داروهای **Ibandronate +**

کلسیتونین + رالوکسی فن + تری پاراتید در کاهش شکستگی hip اثر ندارند.

۳- تمام داروها در زنان موثر هستند ولی **Ibandronate + استروژن + کلسی تونین و رالوکسی فن** در

مردان موثر نیستند.

۴- در پوکی ناشی از مصرف کورتون داروهای **Ibandronate + کلسی تونین + استروژن + رالوکسیفن**

تاثیر ندارند.

نکات دیگر:

✓ بیس فسفونات باید با شکم خالی، صبح ها با مقدار زیادی آب مصرف شود و 30-60 دقیقه بعد از

مصرف دارو و غذا نخورند و نخوابند.

عارضه های بیس فسفونات:

- ✓ سوزش معده و ازوفازیت- در فرم های تزریقی علائم شبیه آنفلوآنزا ایجاد می شود- استئونکروز
- فک که در دوز های تزریقی بالا و بهداشت پایین دهان بیشتر دیده می شود.
- ✓ در $GFR > 30-35$ ممنوع هستند
- ✓ شکستگی های غیرتپیک در shaft فمور بعد از ۵ سال دیده می شود که در بیماران کنسری که دوز بالای وریدی می گیرند شایع تر است.
- مصرف **کلسی تونین** با بروز **کنسر** ارتباط دارد.

دنوروماب یک Ab علیه RANK و RANKL که در فعالیت استئوکلاست نقش دارند و سبب بهبود قابل توجه دانسیته استخوان و کاهش شدید ریسک Fr در تمام استخوانها می شود و حتی در کنسر پروستات و برست هم می توان استفاده کرد.

□ مصرف الوکسی فن:

- ✓ باعث **کاهش LDL** هم می شود و باعث هیپرپلازی آندومتر و خونریزی یا لکه بینی نمی شود
- همچنین باعث ورم و درد سینه نمی شود.
- ✓ این دارو ریسک کنسر برست را کم می کند و خطر لخته وریدی را بالا می برد
- ✓ علائم مونوپوز را کم نمی کند ولی فلاشینگ را زیاد می کند.

استروژن تراپی :

- ✓ باعث بهبود چربی ها، کاهش کنسرکولون و علائم مونوپوز می شود.
- ✓ همچنین خطر **حوادث قلبی عروقی، کنسر برست، ترومبوز وریدی و سنگ صفراوی** زیاد می شود.

داروی Strontium ranelate :

- ✓ برای درمان استئوپروز در اروپا تایید شده است.
- ✓ ترکیب این دارو با سایر داروهای استئوپروز توصیه نمی شود
- ✓ پس از پایان دوره درمانی بهتر است تری پاراتید + یک بیس فسفونات ادامه یابد.
- جراحی های ستون فقرات فقط در کسانی که درد شدید ناشی از Fr مهره دارند توصیه می شود.





دوره آموزشی آمادگی پره اینترنتی و دستیاری

دروس داخلی ۹۸-۹۹

ماهان

✓ مجموعه تدریس UPGRADE :

کتاب و فیلم تدریس تمام دروس داخلی خط به خط هاریسون ۲۰۱۸ و سیسیل ۲۰۱۶ (هر فصل بر اساس رفرنس اعلام شده سنجش پزشکی می باشد) همراه با نکات بالینی/پاراکلینیک/معاینات

✓ مجموعه خلاصه طلایی پره اینترنتی-دستیاری:

فیلم و کتاب خلاصه نکات پرتکرار در آزمونهای پره اینترنتی-دستیاری مخصوص دوره جمع بندی و مرور

✓ مجموعه تست های (پره اینترنتی-دستیاری) و (ارتقا-بورد داخلی):

تمام تست های پره اینترنتی و دستیاری و ارتقا و بورد اخیر بصورت طبقه بندی شده و تمام تست های ۹۸ بصورت آزمون منطقه ای جهت مرور و آزمون

✓ نرم افزار جامع آزمون ماهان (جام):

فیلم+عکس+کیس های بالینی+معاینات+تست های بالینی همگی در جهت آمادگی

آزمون های آسکی و شفاهی با قابلیت ایجاد آزمون های PMP و آسکی

جهت ثبت نام و اطلاعات بیشتر در تلگرام و واتساپ

09379515077-@mahanmedicine